



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Comparación de los perfiles de disolución de Gabapentina 300 mg cápsula de un producto multifuentes vs innovador

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Maikol CRUZADO LEYVA

Cindy Arliny UGAZ PARIONA

ASESOR

Alfredo Alonzo CASTILLO CALLE

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Cruzado M. Comparación de los perfiles de disolución de Gabapentina 300 mg cápsula de un producto multifuente vs innovador [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2020.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código ORCID del autor	—
DNI o pasaporte del autor	46551978 71545631
Código ORCID del asesor	0000-0001-9423-1464
DNI o pasaporte del asesor	09137475
Grupo de investigación	—
Agencia financiadora	Autofinanciamiento
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	Lugar. Perú, Lima, Lima, Lurín, Zona centro industrial, Las praderas Lurín Mz A Lote 21 Coordenadas geográficas. Lima, Perú -11.85, -76.45
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2018 - 2019
Disciplinas OCDE	Farmacología y Farmacia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Comparación de los perfiles de disolución de Gabapentina 300mg cápsula de un producto multifuente vs innovador

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

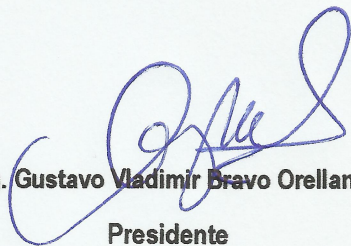
MAIKOL CRUZADO LEYVA Y
CINDY ARLINY UGAZ PARIONA

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

-----**DIECINUEVE (19)**-----

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 30 de julio de 2020


Mg. Gustavo Vladimir Bravo Orellana
Presidente

DEDICATORIA

Maikol Cruzado Leyva

A mis padres, Orlando y Rosila por brindarme su apoyo incondicional a lo largo de la vida, por enseñarme los valores y mostrarme el camino para poder superar las adversidades que se presenten a lo largo de mi vida.

A mis hermanas y hermanos por ser mi fuente de inspiración, lucha y perseverancia. Además, por todo el sacrificio y esfuerzo que realizaron para poder desarrollarme profesionalmente.

DEDICATORIA

Cindy Ugaz Pariona

A Dios, por darme la vida y paz para continuar frente a todas las adversidades.

A mis padres, Flor y Vicente, por todo el apoyo incondicional recibido durante mi formación profesional. Asimismo, por los sacrificios y esfuerzos que han demostrado día a día, siendo mí ejemplo de superación.

Este logro es de ustedes.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a Dios por darnos vida y permitir cumplir nuestros objetivos..

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica por permitirnos tener la oportunidad de desarrollarnos profesionalmente.

Al Laboratorio Vita Pharma S.A.C. por permitirnos ejecutar el presente estudio.

A Nuestro Asesor Dr. Alfredo Castillo Calle por su enseñanza y apoyo brindado en el desarrollo de la tesis.

A la Dra. Norma Ramos Cevallos por el apoyo brindado en la revisión exhaustiva del presente estudio.

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2. JUSTIFICACIÓN DE TESIS	3
II. HIPÓTESIS	4
III. OBJETIVOS.....	4
3.1. OBJETIVO GENERAL	4
3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	4
IV. GENERALIDADES.....	5
4.1. DEFINICIÓN DE FÁRMACO	5
4.1.1. Fármaco o IFA.....	5
4.1.2. Medicamento	5
4.1.3. Droga.....	5
4.2. MEDICAMENTO INNOVADOR DE REFERENCIA	6
4.3. MEDICAMENTO GENÉRICO	7
4.4. MEDICAMENTOS MULTIFUENTE VS MEDICAMENTOS INNOVADOR	8
4.5. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	9
4.6. CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS	10
4.6.1. Ensayos de control de calidad.....	12
4.7. VALIDACIÓN	13
4.7.1. Validación de métodos de análisis	14
4.8. GABAPENTINA	18

4.8.1. Estructura Química.....	18
4.8.2. Farmacodinamia.....	18
4.8.3. Farmacocinética	18
4.8.4. Toxicidad	19
4.8.5. Clasificación Biofarmacéutica.....	19
4.8.6. Propiedades Fisicoquímicas.....	19
4.8.7. Usos Terapéuticos.....	20
4.9. ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA	21
4.10. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB).....	22
4.11. BIOEXENCIÓN Y PERFIL DE DISOLUCIÓN.....	23
4.11.1. Factor de Similitud (f_2)	23
V. METODOLOGÍA.....	25
5.1. DISEÑO EXPERIMENTAL	25
5.2. MUESTRA	25
5.3. TAMAÑO DE LA IMUESTRA.....	26
5.4. LUGAR DE EJECUCIÓN.....	26
5.5. EQUIPOS	26
5.6. MATERIALES	26
5.7. ESTÁNDARES	27
5.8. REACTIVOS.....	27
5.9. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	28
5.9.1. Pruebas de calidad.....	28
5.9.2. Validación del método de perfil de disolución.....	39
5.9.3. Perfil de disolución	45

VI. RESULTADOS	51
6.1. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	51
6.1.1. Medicamento innovador	51
6.1.2. Medicamento multifuente.....	52
6.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO	53
6.2.1. Linealidad	53
6.2.2. Exactitud.....	53
6.2.3. Precisión.....	53
6.2.5. Especificidad	53
6.3. PERFIL DE DISOLUCIÓN	54
6.3.1. Perfil de disolución a pH 1.2.....	54
6.3.2. Perfil de disolución a pH 4.5.....	59
6.3.3. Perfil de disolución a pH 6.8.....	64
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	69
VIII. CONCLUSIONES	79
IX. RECOMENDACIONES.....	80
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Descripción del flujo del proceso de exclusividad de datos	7
Gráfico 2. Estructura química de Gabapentina	18
Gráfico 3. Curvas de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento innovador a pH 1.2.....	58
Gráfico 4. Curvas de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento innovador a pH 4.5.....	63
Gráfico 5. Curvas de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento innovador a pH 6.8.....	68

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los parámetros de análisis para una validación analítica.....	14
Tabla 2. Criterios de determinación de valor de referencia.....	32
Tabla 3. Tiempos y porcentaje de inyección de solución A y solución B.....	33
Tabla 4. Resultados de la prueba de control de calidad del medicamento innovador.	51
Tabla 5. Resultados de la prueba de control de calidad del medicamento multifuente	52
Tabla 6. Resultados de linealidad del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8	53
Tabla 7. Resultados de exactitud del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.....	53
Tabla 8. Resultados de precisión del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.....	53
Tabla 9. Resultados de especificidad del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.....	53
Tabla 10. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote 20161787A en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2	54
Tabla 11. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207 en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2	55
Tabla 12. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076 en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2	56
Tabla 13. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355 en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2	57
Tabla 14. Resumen del perfil de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2	58
Tabla 15. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote 20161787A en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5.....	59

Tabla 16. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207 en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5.....	60
Tabla 17. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076 en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5.....	61
Tabla 18. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355 en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5	62
Tabla 19. Resumen del perfil de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente en buffer acetato pH 4.5.....	63
Tabla 20. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote 20161787A en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8.....	64
Tabla 21. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207 en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8	65
Tabla 22. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076 en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8.....	66
Tabla 23. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355 en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8.....	67
Tabla 24. Resumen del perfil de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente en medio buffer fosfato pH 6.8	68

ABREVIATURAS

AEFI	Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
AUC	Área bajo la curva.
AV	Valor de aceptación.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura.
BPD	Buenas Prácticas de Distribución.
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio.
CV	Coeficiente de Variación
DCI	Denominación Común Internacional.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
DS	Desviación Estandar
DSR	Desviación Estandar Relativa
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica.
EMA	Agencia Médica Europea.
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drugs Administration por sus siglas en inglés).

GABA	Ácido γ-aminobutírico.
HPLC	Cromatografía líquida de alta performance.
ICH	Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano.
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo.
ISP	Instituto de Salud Pública de Chile.
LADME	Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción.
MINSAL	Ministerio de Salud.
NMDA	N-metil-D-aspartato.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PDFV	Difluoruro de polivinilideno.
PM	Peso molecular.
QA	Aseguramiento de la calidad (Quality Assurance, por sus siglas en inglés).
RTCHL	Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras.
RTMA	Recuento total de microorganismos aerobios.
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
USP	Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopea, por sus siglas en inglés).

RESUMEN

Durante las últimas tres décadas los ensayos de disolución se han convertido en una poderosa herramienta para la caracterización de la calidad de los medicamentos. El ensayo de disolución está emergiendo como una prueba de equivalencia sustituta para ciertas categorías de medicamentos farmacéuticos administrados por vía oral, para demostrar la intercambiabilidad de un medicamento multifuente frente a un medicamento innovador o de referencia. En el estudio se realizó la comparación de los perfiles de disolución a tres pHs distintos (1.2, 4.5 y 6.8) de dos productos farmacéuticos, medicamento innovador: NEURONTIN 300 mg cápsula y medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula (Lotes: 1020355, 1042076 y 1010207) comercializados en la ciudad de Lima. Se tomó como referencia lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 40), FDA (Food and Drug Administration), OMS (Organización Mundial de la Salud), AEFI (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria) e INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos). Los resultados obtenidos evidenciaron una similitud significativa en los porcentajes de disolución entre el medicamento innovador y medicamento multifuente de gabapentina 300 mg cápsula a los tres pHs distintos, lo cual indicó que el medicamento innovador y multifuente tienen un comportamiento fisicoquímico similar. No se realizó el cálculo del factor de similitud (f_2), debido a que el IFA presentó una disolución muy rápida. Finalmente, se concluyó que el medicamento de referencia y el medicamento en estudio presentaron perfiles de disolución similares, por lo cual se puede inferir una equivalencia terapéutica in vitro (bioexención).

Palabras claves: perfil de disolución, gabapentina, OMS, intercambiabilidad, equivalencia terapéutica in vitro, bioexención.

SUMMARY

During the last three decades, dissolution tests have become a powerful tool for the characterization of the quality of medicines. The dissolution test is emerging as a substitute equivalence test for certain categories of pharmaceutical drugs administered orally, to demonstrate the interchangeability of a multi-source drug versus an innovative or reference drug. In the present study, It has been made the comparison of dissolution profiles at three different pHs (1.2, 4.5 and 6.8) of two pharmaceutical products, innovative drug: NEURONTIN 300 mg capsule and multisource: Gabapentin 300 mg capsule (Batch: 1020355, 1042076 and 1010207) sold out in the city of Lima. The information to described in the United States Pharmacopeia (USP 40), FDA (Food and Drug Administration), WHO (World Health Organization), AEFI (Spanish Association of Pharmacists of the Industry) and INVIMA (National Institute for Food and Drug Surveillance) was used as a reference to do this study. The results obtained showed a significant similarity in the dissolution percentages between the innovative drug and multisource drug, gabapentin 300 mg capsule at the three different pHs, which evidences that the innovative drug and the multisource drug have a similar physicochemical behavior. The calculation of the similarity factor (f_2) was not performed, because the IFA presented a very rapid dissolution. Finally, it is concluded that the Innovative drug and Multisource have similar dissolution profiles so it can be inferred in vitro bioequivalence.

Keywords: dissolution profile, gabapentin, WHO, interchangeability, in vitro therapeutic equivalence, biowaiver.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Di Maio et al.⁴⁵ indican que el incremento de los costos de los medicamentos se ha convertido en un aspecto transcendente en la política sanitaria de muchos países, comprometiendo los presupuestos de los sistemas de salud públicos y privados. Hoy en día uno de los mecanismos para limitar el gasto farmacéutico es la convivencia entre los medicamentos innovadores y los genéricos o multifuentes

Desde mucho tiempo atrás, la industria farmacéutica ha fabricado medicamentos genéricos al término de la fecha de caducidad de las patentes de los medicamentos innovadores, lo cual revoluciona la cultura sobre la calidad y reglamentación en el tema de medicamentos. Países de alta vigilancia sanitaria como Alemania, Gran Bretaña, Francia, Italia y España son los principales mercados de genéricos en Europa, donde porcentajes de hasta 68% de todos los medicamentos son genéricos, y en otros países como Polonia con casi el 80% del mercado. El conocimiento y cultura sobre el tema ha sido la diferencia de tantos años en la utilización y promoción continua en estos países¹.

En Perú, el 2015 cerca del 70% de medicamentos genéricos se encontraron disponibles en farmacias de hospitales públicos y privados. Actualmente la DIGEMID está exigiendo de manera gradual el cumplimiento de la normativa de intercambiabilidad de medicamentos con el fin de asegurar la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos frente al medicamento innovador o de marca. Sin embargo, en nuestro país la intercambiabilidad de los medicamentos aún abre un debate entre la industria, médicos y pacientes. Las diferencias más evidentes de estos productos se encuentran en sus precios y denominaciones, por ejemplo, en las farmacias privadas de Lima la diferencia de precios de estos dos tipos de medicamentos es cinco veces más una respecto a la otra². Y si bien el sector público es el principal comprador de los medicamentos genéricos, todavía

los pacientes tienen dificultad para identificarlos y obtenerlos, ya que en nuestro país el acceso, regulación y abastecimiento es limitado aún. Hoy en día tanto médicos y pacientes enfrentan a diario la incertidumbre de si es correcto sustituir un medicamento de marca por un medicamento genérico o multifuente.

Países como Uruguay, Chile y México han desarrollado una política de medicamento que incluye los medicamentos genéricos y establecieron una lista prioritaria de aquellos medicamentos que es necesario demostrar la intercambiabilidad, por estudios *in vivo* o *in vitro*, ya que la sociedad necesita medicamentos seguros y eficaces.

Según la Food and Drug Administration (FDA)³, dos medicamentos son intercambiables o bioequivalentes, si siendo equivalentes farmacéuticos no difieren significativamente en sus parámetros de extensión y velocidad de absorción cuando son administrados en igual dosis y bajo las mismas condiciones. Entonces se asume que su eficacia y seguridad son similares y se acepta su intercambiabilidad. Esta clase de estudio anteriormente mencionado debe hacerse *in vivo*, sin embargo debido a los problemas que conlleva realizar un estudio *in vivo* (altos costos, riesgos potenciales en los voluntarios, etc.), la OMS ha elaborado una serie de informes técnicos para la realización de la intercambiabilidad de los medicamentos mediante estudios *in vitro* a través del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el cual contiene los requerimientos mínimos para evaluar algunos medicamentos a través de métodos *in vitro*. Los estudios de bioequivalencia *in vitro* emplean perfiles de disolución comparativos los que se evalúan por métodos estadísticos para asegurar su similitud o diferencia.

En septiembre del 2018 se aprueba el Decreto Supremo N° 024-2018-SA “Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos”, en la cual establece los lineamientos para la realización de los estudios de equivalencia *in vivo* e *in vitro*.

1.2. JUSTIFICACIÓN DE TESIS

Debido al incremento de medicamentos genéricos ya sea de nombre comercial o con Denominación Común Internacional (DCI), y del consumo de estos por su bajo costo, facilidad de acceso y uso de los medicamentos en los establecimientos farmacéuticos, se tiene la necesidad de realizar estudios tanto in vitro como in vivo para garantizar la intercambiabilidad del medicamento multifuente respecto al medicamento innovador.

La demostración de la intercambiabilidad de un medicamento es un estándar de calidad que permite demostrar que un medicamento genérico es equivalentemente terapéutico al medicamento de referencia, ya que un estudio de equivalencia es una prueba comparativa entre el producto en estudio y el producto de referencia usando estudios in Vitro e in Vivo. El enfoque in Vitro conocido como “estudio de equivalencia in Vitro” se basa en la comparación de perfiles de disolución a tres pHs diferentes (1.2; 4.5 y 6.8)⁴.

La realización de un perfil de disolución es un procedimiento importante y predictorio ya que se sabe que “La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral”⁵.

Con la presente investigación se busca contribuir con el estudio del comportamiento fisicoquímico de Gabapentina 300 mg cápsula de un medicamento multifuente vs un innovador a través de la realización de un perfil de disolución, de esta manera se estaría aportando gradualmente en la implementación de la política de intercambiabilidad de medicamentos, ya que las similitudes y/o diferencias encontradas en la comparación de perfiles de disolución, pueden ser predictores del comportamiento in vivo del fármaco para medicamentos del grupo III (en la que se encuentra la Gabapentina) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, ya que la cinética de absorción está limitada por la disolución y un pequeño cambio en la absorción sistémica puede dar como resultados cambios en el comportamiento farmacocinético y la respuesta farmacodinámica del medicamento.

II. HIPÓTESIS

Los medicamentos multifuente e innovador de Gabapentina 300 mg cápsula tienen perfiles de disolución similares por tener una disolución muy rápida en tres medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8.

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar los perfiles de disolución de Gabapentina 300 mg cápsula del medicamento multifuente e innovador.

3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Realizar los ensayos de control de calidad de las cápsulas de Gabapentina 300 mg del medicamento multifuente e innovador.
- Validar la metodología analítica a emplearse en la ejecución de los perfiles de disolución.
- Determinar los perfiles de disolución de Gabapentina 300 mg cápsula del medicamento multifuente e innovador a tres diferentes pHs (1.2; 4.5; 6.8).
- Determinar si se requiere calcular el factor de similitud de Gabapentina 300 mg cápsula del medicamento multifuente e innovador.
- Determinar si el producto de Gabapentina 300 mg cápsula del medicamento multifuente aplica para el proceso de bioexención.

IV. GENERALIDADES

4.1. DEFINICIÓN DE FÁRMACO

A menudo los términos droga, fármaco y medicamento se usan como sinónimos, sin embargo se debe establecer las siguientes pautas para la correcta aplicación de estos términos.

4.1.1. Fármaco o IFA

Es toda sustancia usada para la prevención, diagnóstico y tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado.

Según la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) et al.⁶, IFA es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada para su uso en la fabricación de un producto farmacéutico y que cuando se usa en la producción de un medicamento, se convierte en un ingrediente activo del producto farmacéutico. Dichas sustancias tienen el propósito de generar actividad farmacológica u otro efecto directo para el diagnóstico, cura, disminución, tratamiento o prevención de enfermedades.

4.1.2. Medicamento

Es una preparación farmacéutica en la cual se incorpora al fármaco (IFA) junto con los excipientes en diferentes formas farmacéuticas para posibilitar su administración en el paciente.

4.1.3. Droga

Se designa a aquellas sustancias de origen animal, vegetal o mineral, pero no a los productos obtenidos por síntesis. El empleo de este término es para referirse a narcóticos, estupefaciente o a cualquier otra sustancia de similar tipo de abuso.

En la actualidad, existen diferentes formas farmacéuticas bajo las cuales se presentan y comercializan los fármacos, ya que se busca obtener el mayor beneficio terapéutico para los pacientes, asimismo, minimizar los efectos no deseados que estos producen. Entre ellas se encuentran las formas farmacéuticas líquidas (jarabes, soluciones, tinturas, colirios, etc.), sólidas (tabletas, cápsulas, granulados, grageas, etc.),

semisólidas (pomada, geles, ungüento, supositorios, etc.) y otras como los inhaladores, los implantes, los aspersores, entre otros.

4.2. MEDICAMENTO INNOVADOR DE REFERENCIA

Son medicamentos que son resultado de la investigación y desarrollo (I+D) de una farmacéutica en específico, que durante un tiempo determinado, ha estado protegido por una patente, lo cual hace que este sea el primer y único producto de este tipo en el mercado, generando un beneficio de los derechos exclusivos que la patente concede a cambio de la invención.

Según el Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI) et al.⁷, una patente es un título que otorga el estado a un titular para ejercer el derecho exclusivo de comercializar un invento o invención durante un periodo de vigencia determinado y en un territorio específico. Una invención puede protegerse a través de las siguientes modalidades: patente de invención, patente de modelo de utilidad y el secreto industrial. Para el caso del Perú, la duración de una patente de invención es de 20 años y la de la patente de modelo de utilidad, 10 años. En ambos casos, el período se cuenta desde la fecha de presentación de la solicitud⁷. Por otro lado, existen los certificados complementarios de protección (CCPs) que garantizan hasta cinco años más de protección adicional de la patente de productos farmacéuticos. También se puede generar una protección adicional de la “Exclusividad de Datos” del producto innovador durante un periodo determinado, lo que evita que las autoridades reguladoras de medicamentos puedan aceptar una solicitud de registro de un genérico basado en la bioequivalencia⁸.

En la imagen descrita a continuación nos muestra el flujo del proceso de “Exclusividad de Datos”. Son ocho años que dura este proceso, una vez que caduque el tiempo tienen que pasar dos años para que el medicamento genérico se introduzca al mercado. Sin embargo se puede pedir un año adicional, si en caso se agrega algunas indicaciones.

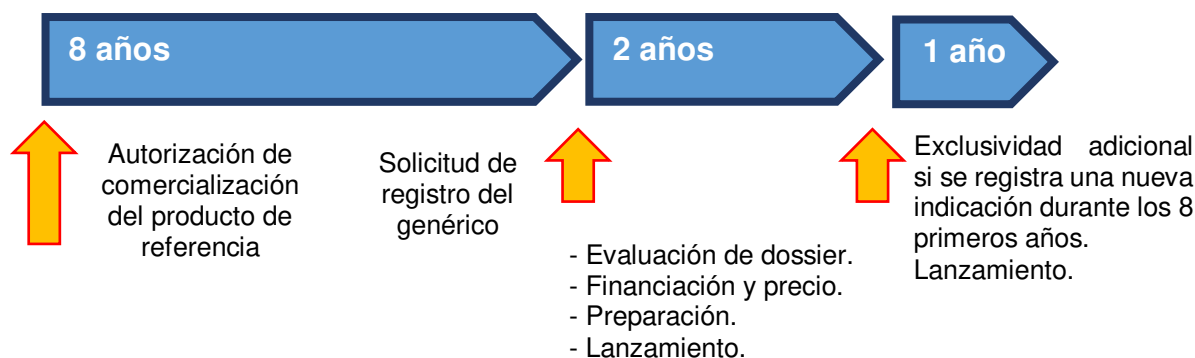


Gráfico 1. Descripción del flujo del proceso de exclusividad de datos ⁸.

4.3. MEDICAMENTO GENÉRICO

Según la U.S. Food & Drug Administration (FDA), un medicamento genérico es un medicamento creado para ser lo mismo que un medicamento innovador o de marca ya comercializado en cuanto a la forma de dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento e indicaciones. Estas similitudes ayudan a demostrar la bioequivalencia, lo que significa que un medicamento genérico funciona de la misma manera y proporciona el mismo beneficio clínico que su versión de marca ⁹.

Según la OMS, un medicamento genérico es aquel vendido bajo la denominación del IFA que incorpora, siendo bioequivalente a la marca original, es decir, igual en composición y forma farmacéutica y con la misma biodisponibilidad que la misma. Puede reconocerse porque en el envase del medicamento en lugar de un nombre comercial, figura el nombre de la sustancia de la que está hecho (llamado IFA) seguido del nombre del laboratorio fabricante ¹⁰.

Por otro lado, en Perú, el medicamento genérico adopta otra denominación que es la de medicamento multifuente; según el Ministerio de Salud (MINSA) et al.¹¹, los define como equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.

4.4. MEDICAMENTOS MULTIFUENTE VS MEDICAMENTOS INNOVADOR

Cualquier medicamento multifuente modelado después de un medicamento innovador debe realizar lo mismo en el cuerpo que el medicamento innovador. Esta norma se aplica a todos los medicamentos multifuentes⁹.

El medicamento multifuente se parece con el medicamento innovador en que ambos presentan el mismo principio activo en la misma cantidad, sin embargo la diferencia entre estos dos está en los excipientes que puedan tener. Un multifuente se desarrolla en menos tiempo porque no tiene que demostrar todo de nuevo, sino que es similar al innovador y tiene la misma efectividad. Por ello existe el requisito de la equivalencia terapéutica, donde las autoridades regulatorias pueden certificar que los medicamentos multifuentes son seguro y eficaces para el paciente.

Además, la equivalencia terapéutica es un criterio de aprobación para un registro de un medicamento multifuente para que estos puedan ser intercambiables en la práctica clínica.

Por ejemplo, en un estudio de investigación muy extenso en el que se compararon medicamentos multifuentes con medicamentos innovador, se descubrió que había muy pequeñas diferencias (aproximadamente 3.5%) en la absorción del medicamento. Algunos multifuentes tuvieron una absorción un poco más, algunos ligeramente menos. Esta cantidad de diferencia es esperable y aceptable, ya sea para un lote del medicamento innovador probado frente a otro lote del mismo o para un multifuente probado contra un medicamento innovador. Como regla general, la diferencia para la comparación de un medicamento multifuente frente a un medicamento innovador es casi la misma que la comparación de un medicamento de innovador a otro innovador⁹.

Hoy en día, en Perú se ha promulgado el D.S. 024-2018-SA que regula la intercambiabilidad de los medicamentos con el fin de garantizar la calidad, efectividad y seguridad de los medicamentos multifuentes.

4.5. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

La garantía global de la calidad en la fabricación de medicamentos, incluida la organización adecuada de las actividades de producción y control, es esencial para asegurar su buena calidad. Esas prácticas se definen en las directrices sobre BPM. Seguir las pautas de BPM no sólo garantiza la calidad de la producción, sino que también puede ahorrar dinero al reducir el número de no conformidades ¹².

“Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos” ¹³.

Las BPM están dirigidas principalmente a gestionar y minimizar los riesgos inherentes a la fabricación farmacéutica para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos. Bajo las BPM se realiza lo siguiente ¹⁹:

- Todos los procesos de fabricación están claramente definidos, revisados sistemáticamente por los riesgos asociados a la luz de los conocimientos científicos y la experiencia, y se ha demostrado que son capaces de fabricar constantemente productos farmacéuticos de calidad que cumplen con sus especificaciones requeridas;
- Se realizan la calificación y la validación;
- Se proporcionan todos los recursos necesarios, que incluyen: personal suficiente y debidamente calificado y capacitado, locales, espacios adecuados, equipos, materiales, contenedores y etiquetas apropiados, procedimientos e instrucciones aprobados, almacenamiento, transporte personal, laboratorios y equipos adecuados para los controles en proceso;
- Las instrucciones y procedimientos están escritos en un lenguaje claro e inequívoco, específicamente aplicable a las instalaciones provistas;
- Los procedimientos se llevan a cabo correctamente y el personal está capacitado para hacerlo;
- Los registros se realizan (manualmente y / o mediante instrumentos de registro) durante la fabricación para mostrar que se han tomado todos los

pasos requeridos por los procedimientos e instrucciones definidos y que la cantidad y calidad del producto son las esperadas. Cualquier desviación significativa se registra y se investiga completamente con el objetivo de determinar la causa raíz y se implementa una acción correctiva y preventiva apropiada;

- Los registros que cubren la fabricación y la distribución, que permiten rastrear el historial completo de un lote, se conservan en una forma comprensible y accesible;
- El almacenamiento y distribución adecuados de los productos minimiza cualquier riesgo para su calidad y tiene en cuenta la buena práctica de distribución (BPD).
- Un sistema está disponible para retirar cualquier lote de producto de la venta o suministro;
- Se examinan las quejas sobre los productos comercializados, se investigan las causas de los defectos de calidad y se toman las medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para evitar su recurrencia.

4.6. CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

El tema del control de la calidad de los medicamentos ha evolucionado a través del tiempo y ha permitido la creación de organismos reguladores para que aseguren el cumplimiento de los requisitos de calidad y garanticen la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Para que un medicamento llegue a las manos de los pacientes, debe seguir un largo proceso de fabricación, en la que intervienen muchas variables atribuidas al personal, la maquinaria, materias primas, el ambiente, etc. “Los laboratorios de control de calidad de los medicamentos son los responsables de comprobar, mediante las pruebas apropiadas, que los medicamentos son de la calidad requerida. Los recursos y la capacidad técnica que se dispone para llevar a cabo esas actividades varían enormemente de unos países a otros”¹².

En la industria farmacéutica, el control de calidad consiste en realizar mediciones de parámetros de un producto con el fin de determinar si los valores obtenidos están en

concordancia con las especificaciones preestablecidas. Este proceso se realiza a los productos manufacturados y comercializados por una empresa, ya sea de productos terminados, intermedios o materias primas. Por ello cada establecimiento que tenga una autorización de fabricación debe tener un área de control de calidad. Según las BPM esta área debe ser independiente del área de producción y otras áreas en cuestión. El requisito básico para realizar un control de calidad de un medicamento son los siguientes:

- Infraestructura e instalaciones adecuadas.
- Personal capacitado.
- Procedimientos aprobados.

Independientemente del nivel de desarrollo económico e industrial de los países, pueden ocurrir errores que puedan afectar la calidad de los medicamentos, por ejemplo: contaminación cruzada, fallas de calidad de las materias primas, deficiencia en la estabilidad del medicamento, deficiencias en los envases, errores en las etiquetas o folletos, etc.

La industria farmacéutica exige altos requerimientos para la elaboración de sus productos, debido a la estricta regulación con las que son monitoreados y controlados, tanto local como internacionalmente ¹⁸.

La calidad en la industria farmacéutica se construye de forma organizada en cada paso, determinando el proceso de desarrollo, manufactura, almacenamiento y distribución de un producto farmacéutico, basados en sistemas de calidad ¹⁹ como las normas de buenas prácticas de manufactura (BPM), que no involucra solo el proceso de manufactura, sino también las buenas prácticas de laboratorio (BPL), aseguramiento de la calidad (AC), entre otros. Los puntos mencionados anteriormente son claves para la producción tanto de un medicamento innovador como el de un genérico o multifuente.

4.6.1. Ensayos de control de calidad

Los ensayos analíticos que se realizan en el área de control de calidad son diversos y variados, debido a la amplitud de diferentes productos presentes en el mercado. Existen ensayos específicos y generales. Los ensayos a elegir dependerán de las características del producto y el análisis que se busca realizar.

4.6.1.1. Aspecto

“Consiste en realizar una descripción cualitativa sobre el producto, ya sea materia prima, producto terminado o intermedio. Se evalúa características como: apariencia, color, forma, tamaño, etc”¹⁵.

4.6.1.2. Identificación

Establecen la identidad del producto analizado y ser capaces de discriminar entre compuestos parecidos o de estructura relacionada que puede formar parte de la muestra. Este ensayo debe ser lo más específico posible¹⁴.

4.6.1.3. Ensayo de contenido

Determina cuantitativamente el “producto para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes”¹⁴.

4.6.1.4. Sustancias Relacionadas

Se determina las posibles impurezas que puede contener una muestra, ya sea producto de la derivación de la degradación de algunos de los componentes de la muestra como del proceso de producción¹⁴.

4.6.1.5. Propiedades Fisicoquímicas

Las propiedades a determinar varían en función de la naturaleza del producto. Generalmente se realizan pruebas de pH, viscosidad, dureza, tamaño de partícula, etc.¹⁴.

4.6.1.6. Ensayo de disolución

Es una medida de como el IFA se libera del producto farmacéutico. Esta prueba es de gran importancia ya que determina el comportamiento fisicoquímico del activo y permite inferir el posible comportamiento del medicamento en el interior del organismo¹⁴.

4.6.1.7. Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación

“Es una medida de homogeneidad del producto”¹⁴.

4.6.1.8. Ensayo microbiológico

Permite determinar el número de bacterias aerobias mesófilas y hongos que pueden desarrollarse en una muestra, así como determinar si en la misma se encuentran microorganismos patógenos de riesgo para la salud.

4.7. VALIDACIÓN

De acuerdo con las BPM, cada compañía farmacéutica debe identificar qué trabajo de calificación y validación se requiere para demostrar que los aspectos de su operación están controlados. El principal elemento de un programa de calificación y validación de una empresa debe ser claramente definido y documentado en un plan maestro de validación.

Según la USP et al.⁶, la validación es un programa documentado que ofrece un alto grado de garantía de que un proceso, método o sistema específico producirá de manera constante un resultado que cumple con un criterio de aceptación predeterminado.

Según Zagal et al.¹⁷, la Comisión de Normalización y Acreditación de la Sociedad Chilena indica que la validación es la confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista.

Toda validación, debe llevarse a cabo de acuerdo a un documento escrito llamado protocolo de validación, en donde se describen las actividades que serán realizadas durante el trabajo analítico, incluyendo los parámetros a evaluar y sus respectivos criterios de aceptación¹⁵. Es importante que para el proceso de validación se asigne a un responsable de realizar dicha tarea. De manera que, la validación se efectúe en forma metódica, ordenada, trazable y confiable. Además, se debe tener la claridad antes de iniciar la validación de cuáles son los requerimientos del método para establecer el alcance de la validación. Es esencial, entonces conocer el método a

validar y su aplicabilidad, es decir, el analito, su concentración y la matriz (o matrices) en las cuales se desea utilizar¹⁸.

4.7.1. Validación de métodos de análisis

La validación de métodos se considera diferente de las actividades que se realizan repetidamente, como el control de calidad interno o los ensayos de aptitud, ya que se lleva a cabo una vez, o a intervalos relativamente infrecuentes, durante la vida útil de un método¹⁷.

Por otro lado, es una parte importante de las BPL, ya que tiene como objetivo demostrar la aplicabilidad de un método analítico con el fin de establecer una evidencia documentada que demuestre que el método es confiable para reproducir resultados de un mismo analito toda vez que sea cuantificado bajo las mismas condiciones¹⁵.

La confiabilidad de un resultado se mide por la precisión y la exactitud, parámetros que se ven afectados por todas las variables que intervienen en el proceso de medición, tales como técnicas de muestreo, condiciones ambientales, personal que realiza el análisis, equipos utilizados, calidad de los reactivos y procedimiento utilizado para su medición¹⁶. La validación de métodos emplea un conjunto de pruebas que comprueban todas las hipótesis en las que se basa el método analítico, establecen y documentan las características de rendimiento de un método, demostrando así si dicho método es adecuado para un propósito analítico particular¹⁶.

Las características analíticas típicas utilizadas para la validación de métodos son: Precisión, Linealidad, Especificidad, Exactitud Límite de detección, Robustez, Límite de cuantificación, Intervalo. Según el ISP, dependiendo del tipo de método que se desea validar, existen diferentes características que necesariamente se deben evaluar, estos se pueden observar en la tabla N° 1.

Tabla 1. Resumen de los parámetros de análisis para una validación analítica ⁽¹⁶⁾

Tipo de procedimiento analítico	Identificación	Análisis de Impurezas		Análisis -Disolución (medida única) -Contenido/Potencia
		Cantidad	Límite	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión	-	+	-	+
Repetitividad	-	+	-	-
Precisión Intermedia	-	+	-	-
Selectividad	+	+	+	+
Límite de detección	-	-	+	+
Límite de cuantificación	-	+	-	-
Linealidad	-	+	-	-
Rango	-	+	-	-

(-) Significa que este parámetro puede requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba.

(+) Significa que este parámetro es evaluado normalmente.

Estos parámetros se definen de la siguiente manera (USP 40) et al. ⁶:

- Exactitud

La exactitud expresa la cercanía entre el valor verdadero y el valor aceptado. En la valoración de un fármaco, la exactitud puede determinarse a través la aplicación del procedimiento analítico con respecto a un analito de pureza conocida (p.ej., un Estándar de Referencia), o comparando los resultados del procedimiento con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud se haya comprobado o definido.

La evaluación de la exactitud puede efectuarse de varias maneras, incluyendo la evaluación de la recuperación del analito (porcentaje de recuperación) en todo el intervalo de la valoración, o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales.

- Precisión

“La precisión de un procedimiento analítico es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples muestreos de una manera homogénea. La precisión de un procedimiento analítico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación)

de una serie de mediciones. La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de repetitividad del procedimiento analítico en condiciones normales de operación”⁶.

- Especificidad

“La selectividad es la habilidad de un método de cuantificar el analito en presencia de otros componentes que puedan estar presentes en la muestra. Los documentos de ICH definen especificidad como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz”⁶.

- Límite de detección

“Es una característica de las pruebas de límite. Es la cantidad mínima de analito que puede detectarse en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas de límite simplemente comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado”⁶. El límite de detección se expresa habitualmente como concentración de analito (p.ej., porcentaje, partes por billón) en la muestra.

- Límite de cuantificación

“El límite de cuantificación es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, tales como: impurezas en fármacos, a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas”⁶. El límite de cuantificación se expresa habitualmente como concentración de analito (p.ej., porcentaje, partes por billón) en la muestra.

- Linealidad e Intervalo

“La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida a la concentración de analito en muestras dentro de un intervalo dado. La linealidad se refiere a la linealidad de la relación entre la concentración y la medida de valoración. En algunos casos, para lograr la linealidad, puede ser necesario transformar la concentración y/o la medida. Si no se puede lograr la linealidad, se puede utilizar un modelo no lineal. El objetivo es obtener un modelo que describa con precisión la relación de concentración en función de la respuesta ya sea lineal o no lineal. La ICH recomienda que, para establecer la linealidad, se utilicen normalmente un mínimo de cinco concentraciones”⁶.

- Robustez

“La robustez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del procedimiento indicados en la documentación, y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de uso”⁶. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

- Aptitud del Sistema

“Las pruebas de aptitud del sistema se basan en el concepto de que el equipo, el sistema electrónico, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal”⁶. Los parámetros que deben establecerse para un procedimiento específico dependen del tipo de procedimiento que se está evaluando. Son especialmente importantes en el caso de procedimientos cromatográficos.

- Estabilidad

Para validar un método debe demostrarse en qué medida los analitos se mantienen estables durante todo el procedimiento de análisis, incluido el almacenamiento antes y después de éste. En general, la medición se realiza

comparando patrones recién preparados con una concentración conocida con patrones similares almacenados durante diferentes períodos de tiempo y en diferentes condiciones⁴⁹.

4.8. GABAPENTINA

4.8.1. Estructura Química

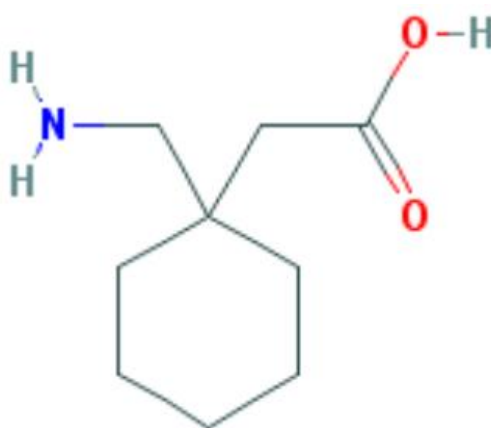


Gráfico 2. Estructura química de Gabapentina²⁰

4.8.2. Farmacodinamia

La gabapentina, un análogo de GABA, se usa como un anticonvulsivo para tratar las convulsiones parciales, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y las neuropatías dolorosas. Los usos potenciales incluyen la monoterapia de trastornos convulsivos parciales refractarios y el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple, el temblor. Trastornos del estado de ánimo y atenuación de conductas disruptivas en la demencia. La gabapentina tiene una alta solubilidad en los lípidos, no es metabolizada por el hígado, no tiene unión a proteínas y no posee las interacciones habituales con los medicamentos²⁰.

4.8.3. Farmacocinética

La gabapentina interactúa con las neuronas corticales en las subunidades auxiliares de los canales de calcio sensibles al voltaje. La gabapentina aumenta la concentración sináptica de GABA, mejora las respuestas de GABA en sitios no sinápticos en los tejidos neuronales y reduce la liberación de neurotransmisores de monoamina. Uno

de los mecanismos implicados en este efecto de la gabapentina es la reducción de la excitabilidad del axón medida como un cambio de amplitud de la descarga de fibra presináptica (FV) en el área CA1 del hipocampo. Esto está mediado a través de su unión a los receptores presinápticos de NMDA. Otros estudios han demostrado que los efectos antihiperálgicos y antialodínicos de la gabapentina están mediados por el sistema noradrenérgico descendente, lo que resulta en la activación de los receptores adrenérgicos alfa-2 espinales. También se ha demostrado que la gabapentina se une y activa el receptor de adenosina A1²⁰.

- **Absorción:** Rápida. Absorbido en parte por el sistema de transporte de L-aminoácidos, que es un sistema de transporte saturable mediado por portadores; A medida que aumenta la dosis, disminuye la biodisponibilidad. La biodisponibilidad varía de aproximadamente 60% para una dosis de 900 mg por día a aproximadamente 27% para una dosis de 4800 miligramos por día. Los alimentos tienen un ligero efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de gabapentina (aumento del 14% en el AUC)²⁰.
- **Volumen de distribución:** $58 \pm 6 \text{ L}$ ²⁰.
- **Metabolismo:** Todas las acciones farmacológicas posteriores a la administración de gabapentina se deben a la actividad del compuesto original; La gabapentina no se metaboliza apreciablemente en los seres humanos²⁰.
- **Ruta de eliminación:** La gabapentina se elimina de la circulación sistémica por excreción renal como fármaco inalterado. La gabapentina no se metaboliza apreciablemente en los seres humanos²⁰.
- **Tiempo de vida media:** 5-7 horas²⁰.
- **Clearance:** 190 mL/min²⁰.

4.8.4. Toxicidad

Los síntomas de sobredosis incluyen ataxia, dificultad para respirar, ptosis palpebral, sedación, hipoactividad y excitación²⁰.

4.8.5. Clasificación Biofarmacéutica

Clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad)⁴².

4.8.6. Propiedades Físicoquímicas

La gabapentina (Gráfico 2) se conoce como ácido 1-(aminometil) ciclohexanoacético, con una fórmula molecular de $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ y un peso molecular de 171.24. Es un polvo de

color blanco con un pKa1 de 3.7 y un pKa2 de 10.7 correspondientes al grupo carboxilo y amino respectivamente. Es soluble en agua así como en soluciones básicas y ácidas²⁴.

4.8.7. Usos Terapéuticos

La gabapentina (Neurontin) desde su comercialización en diciembre de 1993 fue aprobada por la FDA como tratamiento único de crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y en niños mayores de 12 años. Posteriormente en el año 2000 la FDA incrementó los usos del Neurontin aprobando este medicamento como tratamiento adjunto en crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y en niños mayores de tres años²⁴.

Los primeros fármacos antiepilépticos utilizados para tratar el dolor neuropático fueron la fenitoína y la carbamazepina, el uso de la gabapentina para tratar este padecimiento se inició hasta finales de los 90's²⁵; siendo aprobado hasta febrero del 2005 por la FDA para tratar neuralgia postherpética, un tipo de dolor neuropático²⁴. El dolor neuropático se define como aquel dolor iniciado o causado por la lesión o disfunción (enfermedad) del sistema nervioso, según la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor. Generalmente aparece como una sensación de hormigueo o quemazón, también puede ser punzante y de gran intensidad²⁴.

En América Latina se estima que el dolor neuropático afecta al 2% de la población. En el 15 % de los pacientes que consulta por dolor, es de origen neuropático. La mayoría de los pacientes que presentan síntomas de dolor neuropático son manejados en la atención primaria y sólo la minoría, generalmente los cuadros refractarios, son referidos a especialistas en dolor. Los cuadros frecuentemente asociados a dolor neuropático son: dolor lumbar con componente neuropático (34.2%); neuropatía diabética (30.4%); neuralgia post herpética (8.7%) y dolor neuropático como secuela postquirúrgica (6.1%)²⁶.

4.9. ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

El extenso desarrollo de los medicamentos multifuente en los últimos años, ha generado un aumento indiscriminado de la oferta de medicamentos en el mercado, sin embargo, este avance no siempre ha venido acompañado en mejoras de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. La OMS, FDA y la EMA, importantes organismos reguladores han incorporado progresivamente regulaciones y requisitos de biodisponibilidad, bioequivalencia y equivalencia terapéutica como elementos que sustentan la necesidad de intercambiabilidad de los medicamentos²⁷.

Según el informe técnico N° 992, anexo 7 de la OMS et al.²³, indica que todos los productos farmacéuticos incluyendo los productos multifuente deben comercializarse en un país siempre y cuando cumplan con la documentación mínima (BPM, Especificaciones de control de calidad e intercambiabilidad de productos farmacéuticos) aprobada por la autoridad competente del país.

En el Perú, el artículo 10 de la ley N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios et al.¹¹, establece que, para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario, se requiere los estudios de intercambiabilidad en las condiciones y prioridades que establece el reglamento respectivo de acuerdo a lo recomendado por la OMS. En septiembre del 2018 se aprobó el DS N° 024-2018 Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, donde se establece los lineamientos que deben cumplir los medicamentos multifuentes para la intercambiabilidad frente al producto innovador, siendo la equivalencia terapéutica una condición para la intercambiabilidad de los medicamentos.

La equivalencia terapéutica de un medicamento es cuando son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos o in vitro¹¹. Es por ello que la intercambiabilidad es la cualidad de un medicamento de ser intercambiable, es decir incluye la

equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de las indicaciones e instrucciones para su uso. La equivalencia terapéutica de dos medicamentos se puede determinar mediante estudios in vivo o estudios in vitro (bioexenciones).

Los estudios de equivalencia terapéutica in vivo pueden ser:

- Estudios de bioequivalencia.
- Estudios farmacodinámicos.
- Ensayos clínicos comparativos.

Por otro lado, los estudios de equivalencia in vitro o bioexenciones pueden basarse en:

- El sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).
- La proporcionalidad de dosis.

Cabe mencionar que los criterios técnicos específicos que se han adoptado en el Perú para realizar los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad están alineados según las recomendaciones de la OMS, ICH, EMA, Health Canada y FDA.

4.10. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB)

Es un sistema propuesto por Gordon Amidon en 1995, en el cual permite clasificar al IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Este sistema fue acogido y adaptado inicialmente por la FDA y difundido actualmente en todo el mundo²².

El SCB establece que existen cuatro clases:

- Clase I: Fármacos de alta permeabilidad y alta solubilidad.
- Clase II: Fármacos de alta permeabilidad y baja solubilidad.
- Clase III: Fármacos de baja permeabilidad y alta solubilidad.
- Clase IV: Fármacos de baja permeabilidad y baja solubilidad.

Este sistema permite establecer las bioexenciones, las cuales permiten establecer la equivalencia terapéutica in vitro a partir de los ensayos de disolución in vitro evitándose la realización de los estudios de equivalencia terapéutica in vivo.

4.11. BIOEXENCIÓN Y PERFIL DE DISOLUCIÓN

La bioexención (biowaver) es un término que hace referencia a la exención de los estudios de biodisponibilidad in vivo para demostrar la equivalencia terapéutica de diferentes formulaciones orales de liberación inmediata de un IFA mediante estudios comparativos de perfiles de disolución.

Los estudios de equivalencia in vitro están basados en el análisis comparativo de dos fármacos, donde se determina la cantidad o porcentaje del IFA disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas²².

Cabe indicar que pueden optar por estudios in vitro o bioexención basada en el SCB, los medicamentos equivalentes farmacéuticos que cumplen con las siguientes características:

- Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (> 85% liberados en 30 min) que contengan IFA(s) o disolución muy rápida (> 85% liberados en 15 min) que pertenecen a la Clase I del SCB, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco¹¹.
- Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (> 85% liberados en 15 min) que contengan IFA(s) que pertenecen a la Clase III del SCB siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades similares que el producto comparador¹¹.

El perfil de disolución es la curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo¹¹.

4.11.1. Factor de Similitud (f_2)

De acuerdo con la recomendación por la FDA y OMS, “para establecer equivalencia terapéutica se recopilan los datos de los perfiles de disolución de los comprimidos a analizar, para comparar a través de un modelo independiente, usando el factor de similitud (f_2)”⁴⁶.

El factor de similitud se podría definir como un cálculo matemático que permiten determinar el grado de concordancia obtenido en los perfiles de disolución de dos formulaciones diferentes obtenidos en las mismas condiciones. El criterio de aceptación es el siguiente⁴⁷:

- Factor de similitud (f_2) es aceptable entre 50 y 100, siendo 100 lo ideal. Lo cual indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas.

Este cálculo es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. Se calcula mediante la fórmula ⁴⁷:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \left(\sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right]^{-0.5} 100 \right\}$$

Donde:

- n: Número de puntos de muestreo.
- R_t : Valor de disolución promedio del lote de referencia en el tiempo t.
- T_t : Valor de disolución promedio del lote de prueba en el tiempo t.

Un medicamento genérico demostrará equivalencia terapéutica a través de un estudio in vitro si se comprueba la similitud de sus perfiles de disolución con los del medicamento de referencia (innovador) en los tres medios de disolución mediante el valor del factor f_2 dentro del rango aceptable.

Para su cálculo deben cumplirse las siguientes condiciones: Se dispone como mínimo de tres tiempos de muestreo, el coeficiente de variación debe ser inferior al 20% en los primeros tiempos e inferior al 10% en los últimos tiempos, los tiempos de toma de muestra deben ser los mismos para ambas formulaciones. Un solo tiempo de muestreo es suficiente luego de que el producto comparador alcanzó el 85% de disolución. Cuando el 85% de la concentración declarada del producto se disuelve en 15 min o menos usando los tres medios recomendados, no es necesario realizar la comparación del factor de similitud (f_2)⁴⁸.

V. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Estudio descriptivo comparativo.

5.2. MUESTRA

- **Medicamento innovador**

Nombre	: Neurontin 300 mg cápsula.
Lugar de fabricación	: Puerto Rico.
Lote	: 20161787A.
Laboratorio	: Pfizer Pharmaceuticals LLC.
Fecha de expiración	: abril 2018.

- **Medicamento multifuente**

Nombre	: Gabapentina 300 mg cápsula.
Lugar de fabricación	: Perú.
Lote	: 1010207.
Laboratorio	: Vita Pharma S.A.C.
Fecha de expiración	: enero 2020.

- **Medicamento multifuente**

Nombre	: Gabapentina 300 mg cápsula.
Lugar de fabricación	: Perú.
Lote	: 1042076.
Laboratorio	: Vita Pharma S.A.C.
Fecha de expiración	: abril 2019.

- **Medicamento multifuente**

Nombre	: Gabapentina 300 mg cápsula.
Lugar de fabricación	: Perú.
Lote	: 1020355.
Laboratorio	: Vita Pharma S.A.C.
Fecha de expiración	: febrero 2018.

5.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó 100 cápsulas del medicamento innovador y 100 cápsulas de cada lote del medicamento multifuente.

5.4. LUGAR DE EJECUCIÓN

Laboratorio de Control de Calidad VITA PHARMA S.A.C.

5.5. EQUIPOS

- Cromatógrafo líquido (HPLC) Agilent, modelo: 1200 series calibrado.
- Disolutor TDTF Technology, modelo: RC-806 calibrado.
- Balanza analítica marca Ohaus, modelo: EX225 calibrada.
- Balanza analítica marca Mettler Toledo, modelo: XPE205DR calibrada.
- Ultrasonido Branson, modelo: 3510E-DTH verificado.
- Bomba de vacío de membrana vacuubrand, modelo: ME-1C verificada.
- Potenciómetro Thermo Scientific Star, modelo: A211 calibrado.
- Agitador magnético multicanal, modelo: MS-53M verificado.
- Espectrofotómetro infrarrojo Perkin Elmer, modelo: spectrum 65 calibrado.
- Purificador de agua Easy Pure II marca Barnstead - Thermo Scientific calibrado verificado.
- Columna cromatográfica: Agilent Polaris 5 C8-A (L7); 250 mm x 4.6 mm. (5 µm) activa.

5.6. MATERIALES

- Viales para HPLC, marca Agilent Technologies.
- Membrana de PDFV de 0.45 µm.
- Probeta graduada de 1000 mL.
- Probeta graduada de 100 mL.
- Beaker de polietileno de 1000 mL.
- Frasco para fase móvil.

- Fiola de 1000 mL.
- Fiola de 100 mL.
- Fiola de 50 mL.
- Fiola de 25 mL.
- Pipeta volumétrica de 10 mL.

5.7. ESTÁNDARES

- **Estándar primario USP de Gabapentina**

Lote : I0K190.

Potencia : 99.8% t/c.

- **Compuesto Relacionado A de Gabapentina**

Lote : R01130

Potencia : 100.0%

- **Estándar secundario de Gabapentina**

Lote : 20160609D.

Potencia : 100.4% t/c.

Trazabilidad : T0K190.

5.8. REACTIVOS

- Bromuro de potasio marca J.T. Baker, lote: K46584205-519.
- Fosfato monobásico de potasio marca Merck, lote: AM0973673-614.
- Hidróxido de potasio marca Merck, lote: K41K54.
- Acetonitrilo grado HPLC marca J.T. Baker, lote: V32C51.
- Ácido clorhídrico concentrado marca J.T. Baker, lote: V27C31.
- Hidróxido de sodio marca Merck, lote: B1269398.
- Ácido acético glacial marca J.T. Baker, lote: T42C69.
- Acetato de sodio trihidrato marca J.T. Baker, lote: AM1018267.
- Ácido fosfórico marca J.T. Baker, lote: K47261373-550

5.9. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

5.9.1. Pruebas de calidad

5.9.1.1. Descripción: *Según metodología Propia*

La descripción se realizó por inspección visual de las muestras tomadas para los ensayos, las características observadas deben coincidir con las especificaciones establecidas.

Especificación (innovador): Cápsulas de dos piezas de gelatina dura de color amarillo opaco, que llevan impreso “Neurontin 300 mg” y “PD” y que contiene polvo de color blanco a blanquecino.

Especificación (multifuentes): Cápsulas de gelatina dura N° 1 tapa y cuerpo color rojo escarlata conteniendo polvo de color blanco.

5.9.1.2. Peso Promedio: *Según BP; apéndice XII C²⁷*

Se pesó individualmente las cápsulas teniendo cuidado de conservar la identidad de cada cápsula; además se determinó el promedio, el cual fue el peso promedio de la cápsula. Luego, se retiró el contenido de cada cápsula con la ayuda de un hisopo, procurando que la cápsula quede totalmente vacía de su contenido. Se pesó individualmente las cápsulas vacías y se calculó para cada cápsula el peso neto de su contenido restando el peso de la cápsula del peso bruto respectivo. Se determinó el promedio, el cual fue el peso promedio de contenido de cápsula.

Especificación: No más de 2 pesos individuales desvían del peso promedio por más del 7.5% y ninguno desvía en más del 15%.

5.9.1.3. Identificación

Absorción en el infrarrojo *Según USP <197K>*

Muestra de Prueba: Se vació el contenido de no menos de 10 cápsulas y se molió hasta obtener un polvo fino. Luego, se usó una cantidad del polvo, equivalente a 2 mg de gabapentina (aproximadamente 2.34 mg de polvo) y 200 mg de bromuro de potasio. Se leyó el estándar y la muestra en el espectrofotómetro infrarrojo.

Especificación: El espectro de absorción IR de la muestra presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que el estándar.

Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)

El tiempo de retención de la muestra fue semejante al del estándar cuando se realizó el ensayo en las condiciones cromatográficas descritas en el ensayo de contenido.

Especificación: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar (HPLC).

5.9.1.4. Disolución

Los criterios de aceptación del valor de Q fueron evaluados de acuerdo a lo indicado en la USP capítulo <711> **Disolución**, además el equipo de disolución empleado para realizar el ensayo de disolución cumplió con lo indicado en el mismo capítulo.

Condiciones de Disolución:

Medio	:	Ácido clorhídrico 0.06 N.
Volumen	:	900 mL.
Aparato	:	2 (Paletas).
Tiempo	:	20 minutos.
Temperatura	:	37 °C +/- 0.5 °C.
Velocidad	:	50 rpm.

Condiciones Cromatográficas:

Se procedió según se indica en el punto 5.9.1.7. CONTENIDO, excepto que el volumen de inyección fue de 100 µL.

Preparación del medio de disolución:

Se diluyó 51 mL de ácido clorhídrico Q.P. en 10 L de agua purificada.

Preparación de la Solución Estándar:

Se preparó dos soluciones estándar de la siguiente manera: se pesó aproximadamente 33 mg de estándar de Gabapentina, se llevó a una fiola de 100 mL, se adicionó 60 mL de medio de disolución, se colocó en el ultrasonido por 5 minutos, se enrasó con medio de disolución y se homogeneizó. Se filtró por membranas de PVDF de 0.45 µm de tamaño de poro y se colocó en viales para HPLC.

Concentración final: 0.33 mg/mL.

Preparación de las Muestras:

Se transfirió 900 mL del medio a cada vaso y se equilibró la temperatura a 37 °C +/- 0.5 °C. Se colocó cada una de las 6 cápsulas pesadas en cada uno de los vasos. Luego del tiempo establecido, se tomó 10 mL de cada vaso de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del aspa rotatoria que no estuvo a menos de 1 cm de la pared del vaso, y se filtró por membrana PVDF de 0.45 µm de tamaño de poro, se descartó los primeros mililitros y colocó el filtrado en viales para HPLC.

Concentración final: 0.33 mg/mL.

Secuencia de Inyecciones:

- Primero, se inyectó el primer estándar por quintuplicado (evaluación de aptitud del sistema).
- Luego, el segundo estándar (como estándar control).
- Luego, cada una de las muestras por única vez.
- Finalmente, se inyectó nuevamente el segundo estándar (como estándar control).

Aptitud del Sistema:

Muestra: *Solución estándar.*

Requisitos de aptitud:

- Eficiencia de la columna: No menos de 7 000 platos teóricos.
- Factor de asimetría: No más de 2.0.
- Desviación estándar relativa: No más de 2.0 %.

Para los cálculos se consideraron 5 inyecciones del primer estándar, y para el caso de las muestras todas las inyecciones realizadas, dichos cálculos lo realizó el software del equipo.

Cálculos:

$$\% \text{ Gabapentina/cápsula.} = \frac{Amp}{ASt} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{PotSt}{100} \times \frac{900}{300} \times 100$$

Donde:

Amp : Área de la muestra.

ASt : Área del estándar de Gabapentina.

WSt : Peso del estándar de Gabapentina en mg.

PotSt : Potencia del estándar en % tal cual.

Especificación: No menos de 80 % (Q) en 20 minutos.

El estándar control es para verificar el factor de interferencia y se calcula en el software del equipo.

Factor de Interferencia: No más de 2.0 %.

5.9.1.5. Uniformidad De Dosis

Por variación de peso, se procedió según USP 40, capítulo <905>.

Se pesó con exactitud 10 cápsulas individualmente. Se calculó el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada a partir del peso del contenido de cada cápsula y del resultado de la valoración.

Se calculó el valor de aceptación de la siguiente manera:

$$\text{Valor de aceptación: } |M - \bar{X}| + ks$$

Tabla 2. Criterios de determinación de valor de referencia⁶**Especificación:** $L1 \leq 15.0\%$

VARIABLE	DEFINICION	CONDICIONES	VALOR
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5$	Valor de referencia	Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks)
		Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (AV = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > 101.5\%$, entonces	$M = 101.5\%$ (AV = $\bar{X} - 101.5 + ks$)
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101.5$	Valor de referencia	Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks)
		Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces	$M = 98.5\%$ (AV = $98.5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ (AV = $\bar{X} - T + ks$)

5.9.1.6. Impurezas Orgánicas Según USP 40

Condiciones Cromatográficas:

Columna : Agilent Polaris 5 C8-A (L7); 250 mm x 4.6 mm (5 μ m).

Flujo : 1.5 mL/min.

Temperatura : 25°C.

Longitud de onda : 210 nm.

Volumen de inyección: 50 μ L.

Diluyente : Como se indica en el punto del ensayo de contenido.

Fase móvil : Solución A y Solución B en gradiente.

Tabla 3. Tiempos y porcentaje de inyección de solución A y solución B

TIEMPO (min)	SOLUCION A (%)	SOLUCION B (%)
0.0	100	0
4.0	100	0
45.0	0	100
45.1	100	0
50.0	100	0

Solución A: Se disolvió 1.2 g de fosfato monobásico de potasio en 940 mL de agua purificada. Luego, se ajustó con hidróxido de potasio 5 N a pH 6.9 y se adicionó 60 mL de acetonitrilo y se mezcló, filtró y desgasificó.

Solución B: Se disolvió 1.2 g de fosfato monobásico de potasio en 700 mL de agua purificada, luego se ajustó con hidróxido de potasio 5 N a pH 6.9 y se agregó 300 mL de acetonitrilo y se mezcló, filtró y desgasificó.

Preparación del hidróxido de potasio 5 N:

Se disolvió 28 g de hidróxido de potasio en 100 mL de agua purificada.

Preparación de la Solución Estándar:

Se preparó una solución muestra de la siguiente manera:

Se pesó 2 mg de estándar de Gabapentina y 2 mg de estándar de Compuesto Relacionado A de Gabapentina, se llevó a una fiola de 50 mL, se adicionó 25 mL de diluyente y se colocó en el ultrasonido hasta disolver, se completó a volumen con diluyente y se homogenizó. **Concentración final: 0.04 mg/mL para Gabapentina y 0.04 mg/mL para Compuesto Relacionado A de Gabapentina.**

Preparación de la Solución Muestra:

Se preparó una solución muestra de la siguiente manera:

Se retiró y pesó el contenido de no menos de 20 cápsulas. Se transfirió una porción de polvo (aproximadamente 585.8 mg) equivalente a 500 mg de Gabapentina a una fiola de 25 mL, se adicionó 15 mL de diluyente y se colocó en el ultrasonido para disolver, se completó a volumen con diluyente y se homogenizó.

Concentración final de Gabapentina: 20 mg/mL.

El estándar y la muestra se filtró por membrada PVDF de 0.45 um de tamaño de poro y se colocó en viales para HPLC.

Secuencia de Inyecciones:

- Primero se inyectó el estándar por sextuplicado (evaluación de aptitud del sistema).
- Luego la muestra, por duplicado.
- Finalmente se inyectó el blanco (diluyente).

Aptitud del Sistema:

Muestra: *Solución estándar.*

Requisitos de aptitud:

- Factor de asimetría: No mayor de 2.0 para el pico de Gabapentina.
- Desviación estándar relativa (% DSR): No más de 5.0 % para Gabapentina y Compuesto Relacionado A de Gabapentina.

Para los cálculos se consideró 6 inyecciones del estándar, y para el caso de las muestras todas las inyecciones realizadas, dichos cálculos se realizaron en el software del equipo.

Cálculos:

Se calculó el porcentaje de Compuesto Relacionado A de Gabapentina en la porción de cápsula tomada, por la fórmula:

$$Resultado = \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C_u}{C_s} \times 100$$

Donde:

r_u : respuesta pico de Compuesto Relacionado A de Gabapentina de la Solución Muestra.

r_s : respuesta del pico de Compuesto Relacionado A de Gabapentina de la Solución Estándar.

C_s : concentración de Compuesto Relacionado A de Gabapentina en la Solución Estándar (mg/mL).

C_u : Concentración nominal de Gabapentina en la Solución Muestra (mg/mL).

Se calculó el porcentaje de cualquier otro producto de degradación no especificado con relación al contenido de Gabapentina en la porción de cápsulas tomada, por la fórmula:

$$Resultado = \frac{r_u}{r_s} \times \frac{C_u}{C_s} \times 100$$

Donde:

r_u : respuesta del pico de cada impureza no especificada de la Solución Muestra.

r_s : respuesta del pico de Gabapentina de la Solución Estándar.

C_s : concentración de Gabapentina en la Solución Estándar (mg/mL).

C_u : concentración nominal de Gabapentina en la Solución Muestra (mg/mL).

Especificación:

- Compuesto Relacionado A de Gabapentina: No más de 0.4 %.
- Cualquier impureza individual no especificada: No más de 0.1 %.
- Impurezas totales: No más de 1.0 %.

5.9.1.7. Contenido Según USP 40

Condiciones Cromatográficas

Columna	: Agilent Polaris 5 C8-A (L7); 250 mm x 4.6 mm (5 µm).
Flujo	: 1.2 mL/min.
Temperatura	: 25 °C.
Longitud de onda	: 210 nm.
Volumen de inyección	: 50 µL
Fase móvil	: Solución amortiguadora pH 6.9: acetonitrilo (940:60).
Tiempo de corrida	: Aproximadamente 12 minutos.
Tiempo de retención	: Aproximadamente 6 minutos.

Preparación del Buffer pH 6.9:

Se disolvió 1.2 g de fosfato monobásico de potasio en 940 mL de agua, y se ajustó con hidróxido de potasio 5 N a pH 6.9.

Preparación del diluyente:

Se disolvió 1.2 g de fosfato monobásico de potasio en 1 000 mL de agua, y se ajustó con hidróxido de potasio 5 N a pH 6.9.

Preparación de la Solución Estándar:

Se preparó dos soluciones estándar de la siguiente manera:

Se pesó 100 mg de estándar de Gabapentina, se llevó a fiola de 25 mL, y adicionó con 15 mL de diluyente, se colocó en el ultrasonido por 5 minutos, luego se completó a volumen con diluyente, se homogenizó y se filtró utilizando una membrana PVDF de 0.45 µm de tamaño de poro, se descartó los primeros mililitros y se colocó el filtrado en viales para HPLC.

Concentración final: 4.0 mg/mL.

Preparación de la Muestra:

Se preparó tres soluciones muestra de la siguiente manera:

Se retiró y pesó el contenido de no menos de 20 cápsulas y homogenizó con ayuda de un mortero. Se Transfirió 100 mg de Gabapentina (aproximadamente 117.2 mg de muestra) a una fiola de 25 mL, se adicionó 15 mL de diluyente, y se colocó en el ultrasonido por 5 minutos, luego se completó a volumen con diluyente, se homogenizó y se filtró utilizando una membrana PVDF de 0.45 µm de tamaño de poro, se descartó los primeros mililitros y se colocó el filtrado en viales para HPLC.

Concentración final: 4.0 mg/mL.

Secuencia de Inyecciones

- Primero, se inyectó el primer estándar por quintuplicado (evaluación de aptitud del sistema).
- Seguidamente, el segundo estándar (como estándar control).
- Luego, cada una de las muestras por duplicado.
- Finalmente, se inyectó nuevamente el segundo estándar (como estándar control).

Para los cálculos se consideraron 5 inyecciones del primer estándar, y para el caso de las muestras, todas las inyecciones realizadas; dichos cálculos se realizaron en el software del equipo.

Aptitud del Sistema

Muestra: *Solución estándar.*

Requisitos de aptitud:

- Eficiencia de la columna: No menos de 7 000 platos teóricos.
- Factor de asimetría: No más de 2.0.
- Desviación estándar relativa: No más de 2.0 %.

Cálculos

$$\% \text{ Gabapentina /cáp} = \frac{Amp}{ASt} \times \frac{WSt}{25} \times \frac{PotSt}{100} \times \frac{25}{Wmp} \times PP$$

Donde:

Amp : Área del pico de Gabapentina en la muestra.

ASt : Área del pico de Gabapentina en el estándar.

WSt : Peso del estándar de Gabapentina (mg).
PotSt : Potencia de estándar de Gabapentina en % tal cual.
Wmp : Peso de la muestra (mg).
PP : Peso Promedio.

Especificación:

Gabapentina/cápsula: 270.00 mg – 330.00 mg (90.0 % - 110.0 %).

El estándar control fue para verificar el factor de interferencia y se calculó en el software del equipo.

Factor de Interferencia: No más de 2.0 %.

5.9.1.8. Examen Microbiológico

Se Procedió según USP 40, capítulo <61> y <62> y según instructivos **INS-CDC-015: Examen** Microbiológico de productos No estériles: Prueba de Recuento Microbiano y **INS-CDC-106: Prueba** de Microorganismos Específicos.

5.9.2. Validación del método de perfil de disolución

5.9.2.1. Especificidad

Se realizó para determinar si el método es capaz de detectar la sustancia de interés sin ninguna interferencia. Para ello se realizó una cuantificación por HPLC; el estándar, placebo y muestra fueron sometidos a estrés de temperatura y humedad para generar los compuestos potencialmente interferentes.

Cálculo:

$$\% \text{ de interferencia} = \frac{\text{Respuesta individual}}{\text{Respuesta de sustancia de interés (IFA)}} \times 100$$

Criterio de aceptación:

- El porcentaje de interferencia no debe ser mayor del 2.0%.

5.9.2.2. Exactitud

Se realizó con el fin de comprobar que el método tiene la capacidad de revelar dentro de un límite aceptable la cantidad de sustancia de interés que esté presente en la muestra. Se evaluó tomando como mínimo nueve determinaciones sobre un mínimo de tres niveles de concentración, que cubren el intervalo especificado. En el estudio, tres cantidades de muestra homogénea fueron tratadas junto con sus respectivos placebos para asegurar que el IFA este disuelto y que corresponden al 10%, 60% y 110%, cada una de estas se analizó por triplicado.

Cálculos:

- **Porcentaje de recuperación**

$$\text{Porcentaje de recuperación} = \frac{\text{mg encontrados}}{\text{mg añadidos}} \times 100$$

$$\text{Recuperación media (X)} = \frac{X_1 + \dots + X_n}{n}$$

Donde:

X_1 : Promedio de recuperación 1.

X_n : Promedio de recuperación n.

n : Número de muestras.

- **Coeficiente de variación (CV o DSR)**

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

$$DSR = \frac{s \times 100}{\bar{X}}$$

Donde:

S : Desviación estándar.

\bar{X} : Promedio de los resultados.

X_i : Valor o resultado individual obtenido.

n : Número de muestras.

Criterios de aceptación:

- El porcentaje de recuperación debe estar entre 95% y 105%.
- Coeficiente de variación (CV o DSR) no mayor a 2.0 %.

5.9.2.3. Linealidad

Se evaluó la linealidad del sistema preparando las muestras a partir del estándar del analito. Por otro lado, la linealidad del método se determinó preparando las muestras a partir del analito con una adición de una cantidad proporcional de placebo del producto.

Pruebas estadísticas:

- a) Ecuación de la recta. Pendiente y ordenada en el origen.

Ecuación de la recta: $y = bx + a$

Intercepto (a): $a = \bar{y} - b\bar{x}$

Pendiente (b):
$$b = \frac{\sum(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sum(x-\bar{x})^2}$$

b) Coeficiente de correlación (r).

$$r = \frac{\sum(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sqrt{\sum(x-\bar{x})^2 \sum(y-\bar{y})^2}}$$

c) Test de linealidad.

Coeficiente de variación para verificar la linealidad (f).

$$f = \frac{y_i}{x_i}$$

$$CV = \frac{Sf}{f} \times 100$$

Significación estadística de la desviación estándar de la pendiente.

Test de Student:
$$t_{exp} = \frac{b/S_b}{S_b}$$

Límite de confianza de la pendiente (b):

$$b \pm t_{tab} S_b$$

Criterios de aceptación:

Coeficiente de correlación (r)

- No menor a 0.98.

Test de linealidad

- Coeficiente de variación de los factores de respuesta: menor a 2.0%.
- Test de Student: $t_{exp} > t_{tab}$.

5.9.2.4. Precisión

Se realizó para determinar la variabilidad del método efectuando una serie de análisis sobre la misma muestra en las mismas condiciones operativas (por un mismo analista, con los mismos aparatos y reactivos, etc.) en el mismo laboratorio y en un periodo de tiempo corto.

a) Repetibilidad del Sistema:

Se determinó la variabilidad debida únicamente al instrumento, y se realizó analizando repetidamente una misma muestra de forma consecutiva. Para ello se realizó cinco lecturas o inyecciones de un estándar preparado al 100%, en cambio para el caso de impurezas la concentración fue el límite especificado.

Prueba estadística:

- Coeficiente de variación (CV o DSR)

$$DSR = \frac{s \times 100}{\bar{X}}$$

Criterio de aceptación:

- DSR menor a 2.0 %.

b) Repetibilidad del Método:

Esta expresa la precisión bajo las mismas condiciones operativas en un intervalo de tiempo corto. Se puede evaluar de la siguiente maneras:

Preparar un pool de muestras, homogenizar y realizar un mínimo de 6 determinaciones (analizar independientemente cada muestra) al 100% del valor declarado.

Prueba estadística:

Coeficiente de variación (CV o DSR)

$$DSR = \frac{s \times 100}{\bar{X}}$$

Criterio de aceptación:

- Para ensayos de disolución: la desviación estándar relativa de la repetibilidad de método debe ser menor a 4%.

c) **Precisión intermedia**

Se determinó mediante el análisis de muestras preparadas a la concentración de 100%, (mínimo seis muestras), siguiendo el método analítico tal cual.

Para los cálculos se empleó la siguiente fórmula:

Coeficiente de variación (CV o DSR)

$$DSR = \frac{s \times 100}{\bar{X}}$$

Criterio de aceptación:

- Para ensayos de disolución: el coeficiente de variación entre los resultados de repetibilidad y precisión intermedia debe ser menor a 4.0%

5.9.2.6. Robustez

Se midió la capacidad del método analítico para que sus resultados fueran afectados por variaciones pequeñas, susceptibles de producirse durante su utilización.

Criterio de aceptación:

- d) El coeficiente de variación entre los resultados obtenidos en la repetibilidad o precisión intermedia y las condiciones modificadas no debe ser mayor a 2.0%.

5.9.2.7. Rango o intervalo

Se determinó las concentraciones superior e inferior del analito en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad siguiendo la técnica de evaluación.

Tanto la linealidad como la exactitud fueron determinadas en el rango o intervalo completo de la técnica.

Se consideró los siguientes intervalos como mínimo:

- e) Para ensayos de disolución: $\pm 20\%$ por encima del intervalo especificado (ejemplo: si los criterios de un producto de liberación prolongada cubren una

región de 30%, después de 1 hora, y hasta 90%, después de 24 horas, el intervalo validado sería de 10% a 110% de la cantidad declarada). Para la validación del ensayo de perfil de disolución se consideró el intervalo de 10% a 110%.

5.9.2.8. Filtro de membrana

Se utilizó el filtro de membrana millipore PVDF, hidrófilo, de 0.45 µm, 25 mm, blanco de superficie lisa, el cual fue empleado para el control de calidad, validación y desarrollo de los perfiles de disolución. Se seleccionó en base a los resultados del Informe Técnico de Validación de la Técnica Analítica de Disolución de Gabapentina en Gabapentina 300 mg cápsulas (PVTD-031-2016) del Laboratorio Vita Pharma S.A.C.

5.9.3. Perfil de disolución

Cromatografía líquida de alta performance (HPLC).

5.9.3.1. Condiciones del Ensayo a pH 1.2

Condiciones del perfil de disolución:

Medio	: Solución de ácido clorhídrico pH 1.2.
Volumen	: 900 mL.
Aparato	: 2 (paletas).
Velocidad	: 75 rpm.
Temperatura	: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
Tiempos	: 5, 10, 15, 20, 30 y 60 minutos.

Condiciones cromatográficas:

Modo	: HPLC.
Columna	: Agilent Polaris 5 C8-A (L7); 250 mm x 4.6 mm (5 μm).
Detector	: UV 210 nm.
Velocidad de flujo	: 1.2 mL/min.
Volumen de inyección	: 100 μL .
Fase móvil	: Solución amortiguadora pH 6.9: acetonitrilo (940:60).
Tiempo de corrida	: Aproximadamente 12 minutos.
Tiempo de retención	: Aproximadamente 6 minutos.

Preparación del medio de disolución:

Se midió 51.0 mL de ácido clorhídrico concentrado y se llevó a un volumen de 6.0 L con agua purificada. Se ajustó a pH 1.2 con hidróxido de sodio 50%.

Preparación del estándar:

Se pesó 33.3 mg aproximadamente de estándar de referencia de Gabapentina en una fiola de 100 mL. Se adicionó aproximadamente 50 mL de medio de disolución y se sonicó por 10 minutos. Se enrazó con medio de disolución y

homogenizó. Luego se filtró con filtro PDFV de poro de membrana número 0.45 µm y se depositó en viales para HPLC.

Concentración final: 0.33 mg/mL de Gabapentina

Preparación de la muestra:

Se midió 900 mL de medio de disolución y depositó en el vaso del disolutor. Se equilibró el medio de disolución a 37 °C ± 0.5 °C. Se colocó una cápsula en cada vaso e inmediatamente se puso el disolutor en funcionamiento a la velocidad indicada. A cada tiempo especificado, se retiró 10 mL de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del aspa rotatoria que no estuvo a menos de 1 cm de la pared del vaso. Se filtró con filtro PDFV de poro de membrana número 0.45 µm y se depositó en viales para HPLC.

Cálculos:

$$\% \text{ Gabapentina /cápsula} = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{100} \times \frac{PotSt}{100} \times \frac{900}{300} \times 100$$

Donde:

Amp	: Área obtenida de la muestra.
Ast	: Área obtenida del estándar.
Wst	: Peso del estándar.
PotSt	: Potencia del estándar de referencia.
900	: Volumen del medio de disolución.
300	: Concentración de la muestra en análisis.

5.9.3.2. Condiciones del Ensayo a pH 4.5

Condiciones de disolución:

Medio	: Buffer acetato pH 4.5.
Volumen	: 900 mL.
Aparato	: 2 (paletas).
Velocidad	: 75 rpm.
Temperatura	: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
Tiempo	: 5, 10, 15, 20, 30 y 60 minutos.

Condiciones cromatográficas:

Modo	: HPLC.
Columna	: Agilent Polaris 5 C8-A (L7); 250 mm x 4.6 mm (5 μm).
Detector	: UV 210 nm
Velocidad de flujo	: 1.2 mL/min.
Volumen de inyección	: 100 μL .
Fase móvil	: Solución amortiguadora pH 6.9: acetonitrilo (940:60).
Tiempo de corrida	: Aproximadamente 12 minutos.
Tiempo de retención	: Aproximadamente 6 minutos.

Preparación de hidróxido de sodio 0.1 N:

Se pesó 0.4 g de hidróxido de sodio, se disolvió y enrazó en una fiola de 100 mL con agua purificada y se homogenizó.

Preparación de ácido acético 2 N:

Se midió 11.6 mL de ácido acético glacial y se adicionó a una fiola de 100 mL con una cantidad suficiente de agua (50 mL aproximadamente). Se enfrió a temperatura de ambiente. Se enrazó con agua y homogenizó.

Preparación de ácido acético 1 N:

Se midió 50 mL de Ácido acético 2 N y se depositó en una fiola de 100 mL. Se enrazó con agua purificada y se homogenizó.

Preparación del medio de disolución:

Se pesó 17.94 g de acetato de sodio trihidrato, se adicionó 84 mL de ácido acético 2 N y se llevó a un volumen de 6.0 L con agua purificada. Se ajustó a pH 4.5 con hidróxido de sodio 0.1 N o ácido acético 1 N.

Preparación del estándar:

Se pesó 33.3 mg aproximadamente de estándar de referencia de Gabapentina en una fiola de 100 mL. Se adicionó alrededor de 50 mL de medio de disolución y sonicó en ultrasonido por 10 minutos. Se filtró con filtro PDFV con poro de membrana número 0.45 µm y se depositó en viales para HPLC.

Concentración final: 0.33 mg/mL de Gabapentina

Preparación de la muestra:

Se midió 900 mL de medio de disolución y se depositó en el vaso del disolutor. Se equilibró el medio de disolución a 37 °C ± 0.5 °C. Se colocó una cápsula en cada vaso, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y se puso el disolutor en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada. A cada tiempo especificado, se retiró 10 mL de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del aspa rotatoria que no estuvo a menos de 1 cm de la pared del vaso. Se filtró con filtro PDFV de poro de membrana número 45 µm y se depositó en viales para HPLC.

Cálculos:

$$\% \text{ Gabapentina / cápsula} = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{100} \times \frac{PotSt}{100} \times \frac{900}{300} \times 100$$

Donde:

Amp : Área obtenida de la muestra.

Ast : Área obtenida del estándar.

Wst : Peso del estándar.

PotSt : Potencia del estándar de referencia.

900 : Volumen del medio de disolución.

300 : Concentración de la muestra en análisis.

5.9.3.3. Condiciones del ensayo a pH 6.8

Condiciones de disolución:

Medio	: Buffer fosfato pH 6.8.
Volumen	: 900 mL.
Aparato	: 2 (paletas).
Velocidad	: 75 rpm.
Temperatura	: 37 °C ± 0.5 °C.
Tiempo	: 5, 10, 15, 20, 30 y 60 minutos.

Condiciones cromatográficas:

Modo	: HPLC.
Columna	: Agilent Polaris 5 C8-A (L7); 250 mm x 4.6 mm (5 µm).
Detector	: UV 210 nm.
Velocidad de flujo	: 1.2 mL/min.
Volumen de inyección	: 100 µL.
Fase móvil	: Solución amortiguadora pH 6.9: acetonitrilo (940:60).
Tiempo de corrida	: Aproximadamente 12 minutos.
Tiempo de retención	: Aproximadamente 6 minutos.

Preparación de la solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M:

Se pesó 54.44 g de fosfato monobásico de potasio y se depositó en una fiola de 2000 mL, se disolvió y llevó a volumen con agua purificada.

Preparación de hidróxido de sodio 0.2 N:

Se pesó 8.0 g de hidróxido de sodio y se depositó en una fiola de 1000 mL, se disolvió y llevó a volumen con agua purificada.

Preparación del medio de disolución:

Se midió 1500 mL de la solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M y se depositó en un recipiente de capacidad adecuada. Se adicionó 672 mL de hidróxido de sodio 0.2 N. Se adicionó una cantidad suficiente de agua purificada

para obtener un volumen final de 6000mL. Se ajustó a pH 6.8 con hidróxido de sodio 0.1 N o ácido fosfórico diluido 1 en 10.

Preparación del estándar:

Se pesó 33.3 mg aproximadamente de estándar de referencia de Gabapentina en una fiola de 100 mL. Se adicionó alrededor de 50 mL de medio de disolución y sonicó en ultrasonido por 10 minutos. Se enrazó con medio de disolución y homogenizó. Se filtró con filtro PDFV de poro de membrana número 0.45 µm y se depositó en viales para HPLC.

Concentración final: 0.33 mg/mL de Gabapentina

Preparación de la muestra:

Se midió 900 mL de medio de disolución y se depositó en el vaso del disolutor. Se equilibró el medio de disolución a 37 °C ± 0.5 °C. Se colocó una cápsula en cada vaso, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y se puso el disolutor en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada. A cada tiempo especificado, se retiró 10 mL de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del aspa rotatoria que no estuvo a menos de 1 cm de la pared del vaso. Se filtró con filtro PDFV de poro de membrana número 0.45 µm y se depositó en viales para HPLC.

Cálculos:

$$\% \text{ Gabapentina / cápsula} = \frac{Amp}{ASt} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{PotSt}{100} \times \frac{900}{300} \times 100$$

Dónde:

Amp	: Área obtenida de la muestra.
Ast	: Área obtenida del estándar.
Wst	: Peso del estándar.
PotSt	: Potencia del estándar de referencia.
900	: Volumen del medio de disolución.
300	: Concentración de la muestra en análisis.

VI. RESULTADOS

6.1. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

6.1.1. Medicamento innovador

NEURONTIN 300 mg cápsula: Lote 20161787A

Tabla 4. Resultados de la prueba de control calidad del Medicamento Innovador.

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Cápsulas de dos piezas de gelatina dura de color amarillo opaco, que llevan impreso “Neurontin 300 mg” y “PD” y que contiene un polvo de color blanco a blanquecino.	Conforme
Peso promedio /cápsula	448.0 mg – 518.8 mg	483.4 mg
Peso promedio /contenido cápsula	381.2 mg – 434.8 mg	408.0 mg
Identificación Gabapentina	A. El espectro de absorción IR de la muestra presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el estándar.	Conforme
	B. El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar (HPLC).	Conforme
Disolución Gabapentina	No menos de 80% (Q) en 20 minutos	101%
Uniformidad de Dosis Valor de aceptación (AV)	$\leq 15.0\%$ (L1)	2.7%
Contenido Gabapentina/cápsula	270.00 mg – 330.00 mg (90.0 % 110.0 %)	309.51 mg 103.2%
Impurezas Orgánicas		
Compuesto relacionado A de gabapentina	No más de 0.4 %	0.0 %
Cualquier impureza individual no especificada	No más de 0.1 %	0.0 %
Impurezas totales	No más de 1.0 %	0.0 %
Examen Microbiológico		
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	Máximo 1000 UFC/g	< 100 UFC/g
Recuento Total combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	Máximo 100 UFC/g	< 100 UFC/g
Escherichia coli	Ausente/1 g	Ausente/ 1g

6.1.2. Medicamento multifuente

Gabapentina 300 mg cápsula.

Tabla 5. Resultados de la prueba de control de calidad del Medicamento Multifuente.

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS		
		Lote: 1020355	Lote: 1042076	Lote: 1010207
Descripción	Cápsulas de gelatina dura número 1 tapa y cuerpo de color rojo escarlata conteniendo polvo de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme
Peso promedio/ cápsula	405.1 mg – 475.9 mg	429.3 mg	429.0 mg	425.9 mg
Peso Promedio/ contenido cápsula	325.1 mg – 377.9 mg	352.4 mg	352.3 mg	349.0 mg
Identificación Gabapentina	A. El espectro de absorción IR de la muestra presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el estándar.	Conforme	Conforme	Conforme
	B. El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar (HPLC).	Conforme	Conforme	Conforme
Disolución Gabapentina	No menos de 80% (Q) en 20 minutos	101%	99%	96%
Uniformidad de Dosis Valor de aceptación (AV)	≤ 15.0 % (L1)	3.7%	5.5%	7.4%
Contenido Gabapentina/cápsula	270.00 mg – 330.00 mg (90.0 % 110.0 %)	305.53 mg 101.8 %	299.06 mg 99.7 %	302.55 mg 100.9 %
Impurezas Orgánicas				
Compuesto relacionado A de gabapentina	No más de 0.4 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %
Cualquier impureza individual no especificada	No más de 0.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %
Impurezas totales	No más de 1.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %
Examen Microbiológico				
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	Máximo 1000 UFC/g	< 100 UFC/g	< 100 UFC/g	< 100 UFC/g
Recuento Total combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	Máximo 100 UFC/g	< 100 UFC/g	< 100 UFC/g	< 100 UFC/g
Escherichia coli	Ausente/1 g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g

6.2. VALIDACIÓN DE MÉTODO

6.2.1. Linealidad

Tabla 6. Resultados de linealidad del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.

PARÁMETROS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS		
		pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
Coefficiente de correlación (r^2)	$r^2 > 0.98$	0.99974	0.99956	0.99984
CV (%)	No mayor a 2%	2.03	1.99	2.04

6.2.2. Exactitud

Tabla 7. Resultados exactitud del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.

PARÁMETROS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS		
		pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
Porcentaje de recuperación	Entre 95% a 105%	99.85%	100.04%	99.63%
CV (%)	No mayor de 2%	1.50%	1.32%	1.24%

6.2.3. Precisión

Tabla 8. Resultados precisión del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.

PARÁMETROS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS		
		pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
Repetibilidad Sistema	CV < 2%	0.24	0.18	0.17
Repetibilidad Método	CV < 4%	1.83	1.72	1.59
Precisión Intermedia	CV < 4%	0.40	0.43	0.65

6.2.4. Especificidad

Tabla 9. Resultados especificidad del método a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.

Muestra	ESPECIFICACIÓN (INTERFERENCIA)	RESULTADOS		
		pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
Blanco	$\leq 2\%$	0.00	0.00	0.00
Placebo		0.00	1.54	1.30
Muestra		0.05	0.05	0.05

6.3. PERFIL DE DISOLUCIÓN

6.3.1. Perfil de disolución a pH 1.2

Tabla 10. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote 20161787A en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	66.15754	102.44160	103.03072	102.76752	103.31605	102.17397
	D2	76.42358	99.95799	100.59542	100.10128	100.36965	99.96206
	D3	90.19683	101.47856	101.65406	100.75897	101.17131	100.67023
	D4	88.00815	100.85330	100.76779	100.00031	100.20935	99.58857
	D5	66.92542	88.70147	94.52576	99.94986	100.32819	99.62146
	D6	86.13411	96.34148	100.70040	101.58762	101.61613	100.73633
	D7	80.61521	97.86814	100.25189	100.51282	101.25970	100.52554
	D8	75.66691	98.96831	99.59942	99.11017	99.37590	98.97234
	D9	89.30379	100.47382	100.64758	99.76136	100.16962	99.67350
	D10	87.13678	99.85476	99.77009	99.01021	99.21717	98.60254
	D11	85.28099	95.38760	99.70337	100.58180	100.61003	99.73894
	D12	85.28099	95.38760	99.25930	99.51765	100.25713	99.53024
Resultados	Promedio (%)	81.43	98.14	100.04	100.30	100.66	99.98
	DS (%)	8.36	3.78	2.01	1.06	1.09	0.94
	CV (%)	10.27	3.85	2.01	1.05	1.09	0.94

Tabla 11. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207 en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	80.28721	102.57365	102.13612	101.14806	100.67742	99.82000
	D2	80.86863	99.72050	101.35440	100.95832	100.45088	99.50864
	D3	83.05765	104.11478	103.32899	102.14919	101.44285	100.47772
	D4	92.18713	103.26476	102.88000	101.79976	101.11137	100.35482
	D5	83.34543	102.98592	101.87454	100.81350	100.05427	99.08200
	D6	104.63451	104.61646	103.72497	102.70901	101.91759	101.10390
	D7	87.42914	103.12914	102.52138	101.98886	100.89961	100.13052
	D8	79.49228	101.55807	101.12487	100.14660	99.68069	98.83169
	D9	82.235529	103.08394	102.30593	101.13781	100.43847	99.48289
	D10	91.27439	102.24234	101.86139	100.79184	100.11026	99.36121
	D11	82.52026	101.96626	100.86588	99.81535	99.06364	98.10099
	D12	86.56350	102.10806	101.50571	100.97907	99.90060	99.13913
Resultados	Promedio (%)	86.16	102.61	102.12	101.20	100.48	99.62
	DS (%)	7.13	1.27	0.88	0.83	0.79	0.82
	CV (%)	8.27	1.23	0.86	0.82	0.79	0.82

Tabla 12. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076 en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	84.22794	99.76373	98.91054	97.46151	96.02789	92.50004
	D2	84.99846	98.36280	97.95192	96.22765	94.84757	94.63799
	D3	82.21457	97.19667	97.07643	95.75552	93.69173	93.17148
	D4	66.11185	94.32083	94.97310	93.47396	91.17657	93.97783
	D5	62.20811	98.14990	97.36133	96.01009	94.34127	94.21171
	D6	76.80792	94.58832	96.24656	95.17074	93.88755	93.63799
	D7	65.37711	96.30267	101.47091	101.11972	100.03317	98.77000
	D8	70.94934	96.73916	100.72475	100.08446	98.985491	97.91468
	D9	68.88149	98.13525	98.58956	97.74356	96.59726	95.57186
	D10	83.38475	99.24988	98.74923	97.39346	96.41902	95.30580
	D11	70.87230	75.45478	93.28041	97.06743	96.80170	95.58749
	D12	64.96285	88.96849	98.28007	99.17285	98.07748	96.52147
Resultados	Promedio (%)	73.42	94.77	97.80	97.22	95.91	95.15
	DS (%)	8.46	6.74	2.27	2.14	2.48	1.88
	CV (%)	11.52	7.11	2.32	2.20	2.59	1.97

Tabla 13. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355 en cada tiempo de muestreo en medio solución de ácido clorhídrico pH 1.2.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	68.33915	100.30644	99.55210	98.46265	97.57880	97.79172
	D2	95.40400	102.10768	100.96192	99.80810	98.77673	99.22625
	D3	72.84636	92.03668	101.77754	102.04063	101.66059	102.18347
	D4	84.09531	95.76281	95.73861	94.46853	93.60118	94.88609
	D5	98.51604	103.52715	102.53985	101.08895	100.34012	100.37166
	D6	92.45160	103.15929	102.17614	101.05664	99.95194	99.65045
	D7	86.99920	98.82462	100.58541	99.75825	98.77082	98.80781
	D8	94.45941	101.09671	99.96230	98.81990	97.79874	98.24381
	D9	72.12511	91.12543	100.76998	101.03033	100.65405	101.17175
	D10	83.26269	94.81467	94.79070	93.53320	92.67444	93.94561
	D11	97.54064	102.47296	101.52475	100.08807	99.34665	99.37789
	D12	86.13782	97.84616	99.58952	98.77054	97.79289	97.82951
Resultados	Promedio (%)	86.02	98.59	99.99	99.08	98.25	98.62
	DS (%)	10.36	4.30	2.42	2.61	2.70	2.37
	CV (%)	12.05	4.36	2.42	2.64	2.74	2.40

Tabla 14. Resumen del perfil de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente a pH 1.2.

Tiempo (minutos)	% Disolución			
	Innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote: 20161787A	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355
0	0	0	0	0
5	81	86	73	86
10	98	103	95	99
15	100	102	98	100
20	100	101	97	99
30	101	100	96	98
60	100	100	95	99

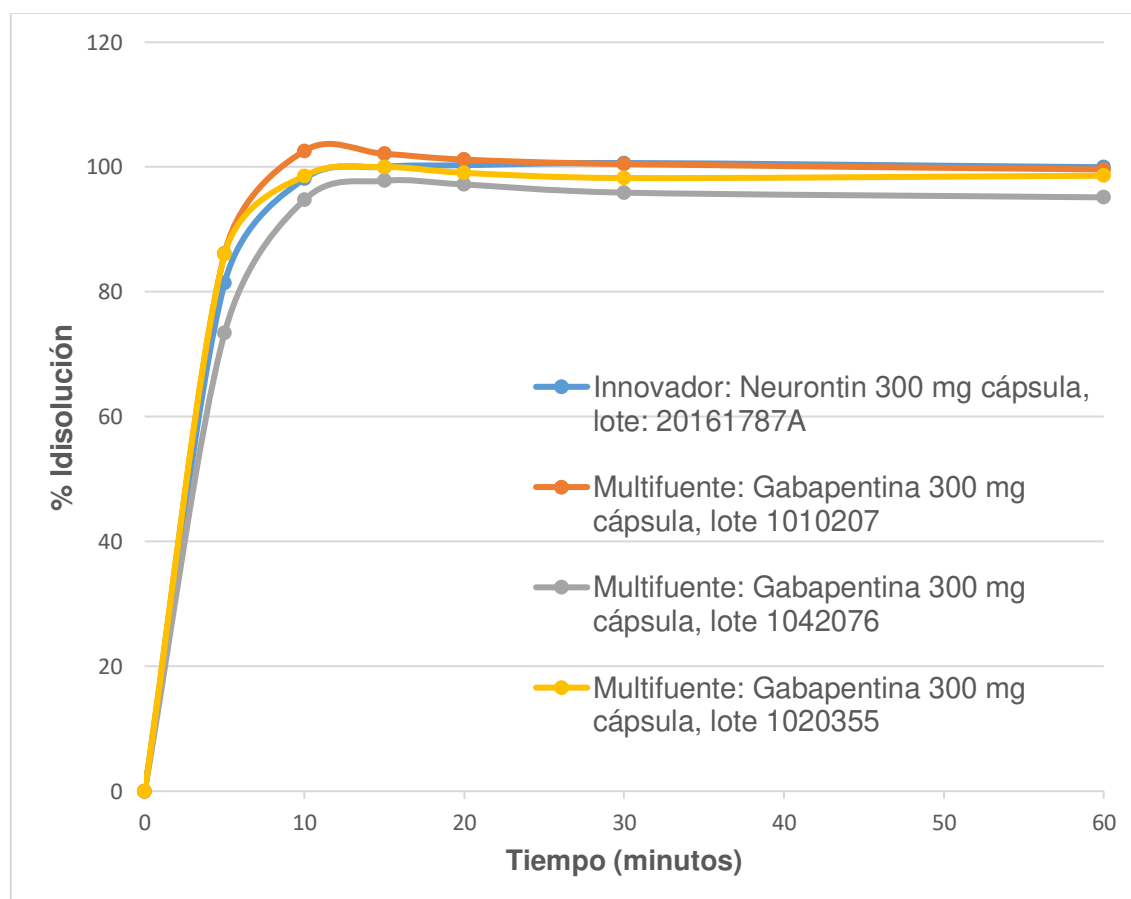


Gráfico 3. Curvas de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento de referencia a pH 1.2.

6.3.2. Perfil de disolución a pH 4.5

Tabla 15. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote 20161787A en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	69.06347	99.79244	98.37140	95.95734	95.51875	94.08610
	D2	69.87038	95.34216	96.57518	94.36507	93.66362	91.11761
	D3	66.88237	92.38780	94.40887	92.98370	93.38775	90.19474
	D4	74.75533	94.28218	94.06157	92.70511	92.02356	91.84194
	D5	73.37886	94.56908	97.06284	95.41305	92.01739	93.51604
	D6	74.60141	93.96344	94.99556	94.10924	92.41631	93.66639
	D7	68.40978	98.72555	99.58413	99.04940	98.49949	97.62357
	D8	73.75914	98.46313	99.68727	99.16793	98.43654	97.44830
	D9	79.37848	99.83611	99.95765	98.82628	97.71063	96.70817
	D10	69.65330	92.03825	97.89972	98.14510	97.99400	97.33472
	D11	70.49066	99.33021	99.62731	98.71743	97.87144	97.06139
	D12	71.34939	97.88428	99.49461	98.88785	98.12133	97.32668
Resultados	Promedio (%)	71.80	96.38	97.64	96.53	95.64	94.83
	DS (%)	3.49	2.92	2.20	2.54	2.74	2.76
	CV (%)	4.86	3.03	2.25	2.63	2.86	2.91

Tabla 16. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207 en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	38.17107	86.03138	86.98258	87.34436	89.57173	93.11909
	D2	41.39482	84.14829	86.87652	86.61375	91.30724	90.58832
	D3	46.82521	75.11392	86.92982	83.53289	92.62951	93.09473
	D4	38.49074	83.20524	88.61073	91.08092	91.08402	92.71896
	D5	39.37993	77.38720	85.52160	91.03372	89.88993	81.74041
	D6	40.36101	102.16082	103.95993	103.06218	101.83299	100.77711
	D7	42.55421	93.15275	94.30373	94.38982	94.80536	94.80773
	D8	42.15718	80.17307	93.72182	95.40130	97.47576	98.11636
	D9	48.58081	91.15673	96.64439	97.14745	97.91912	97.24470
	D10	42.67877	81.47441	84.05101	92.21769	95.39004	97.71090
	D11	41.69816	75.99168	87.23447	93.10647	97.97855	98.57826
	D12	44.80996	79.47711	90.83443	94.55405	97.23054	97.76845
Resultados	Promedio (%)	42.26	84.12	90.47	92.46	94.76	94.69
	DS (%)	3.18	7.96	5.74	5.18	3.87	5.07
	CV (%)	7.53	9.47	6.35	5.61	4.09	5.35

Tabla 17. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076 en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	57.54517	84.68684	98.11421	98.12028	97.53964	96.39293
	D2	60.04003	80.15751	89.33761	93.39918	96.88642	95.96767
	D3	57.94109	78.36233	95.27412	97.18788	98.31788	98.02895
	D4	69.02576	97.66128	99.30360	99.01103	98.07880	97.11050
	D5	42.54519	87.59339	93.28179	94.84894	94.01494	92.84784
	D6	50.66848	78.79605	84.83065	87.14491	91.28566	94.67655
	D7	56.22218	84.54832	93.65181	94.75869	95.81449	95.68824
	D8	60.11471	94.53855	99.85706	98.92851	97.68805	96.79320
	D9	47.00789	91.85336	94.08325	94.37972	94.39929	91.58358
	D10	54.56365	92.82457	93.60796	93.11861	92.24376	93.68810
	D11	55.45148	69.11633	82.59254	88.65399	93.22375	97.32236
	D12	45.54471	78.65288	90.48323	94.05200	96.25932	96.08453
Resultados	Promedio (%)	54.72	84.90	92.87	94.47	95.48	95.52
	DS (%)	7.33	8.34	5.35	3.72	2.39	1.95
	CV (%)	13.40	9.82	5.76	3.94	2.51	2.04

Tabla 18. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355 en cada tiempo de muestreo en buffer acetato pH 4.5.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	63.03688	86.31760	100.56851	99.60911	98.40393	96.99134
	D2	48.52515	98.40227	100.77517	99.40912	98.66797	97.59756
	D3	63.92610	99.33379	99.06218	97.79341	96.65626	95.30229
	D4	63.93234	100.59272	100.87718	99.16263	98.05152	96.98191
	D5	51.83369	94.17570	101.90264	102.14169	100.72845	99.60805
	D6	53.76947	94.44456	99.66253	99.54388	98.25948	97.33924
	D7	62.58449	99.81726	102.45397	101.24579	100.26318	99.32277
	D8	50.65375	100.97312	101.54358	100.72850	99.87298	98.88689
	D9	53.04023	86.08995	97.19862	99.21276	101.42101	101.34974
	D10	53.59708	89.83146	95.70247	97.50613	98.20350	98.65318
	D11	67.32692	102.32409	101.90226	101.04515	99.58088	99.04442
	D12	61.41283	98.07757	99.85662	100.28059	99.66917	99.42432
Resultados	Promedio (%)	57.80	95.87	100.13	99.81	99.15	98.38
	DS (%)	6.46	5.70	2.01	1.37	1.34	1.60
	CV (%)	11.17	5.94	2.01	1.37	1.35	1.63

Tabla 19. Resumen del perfil de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente a pH 4.5.

Tiempo (minutos)	% Disolución			
	Innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote: 20161787A	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355
0	0	0	0	0
5	72	42	55	58
10	96	84	85	96
15	98	90	93	100
20	97	92	94	100
30	96	95	95	99
60	95	95	96	98

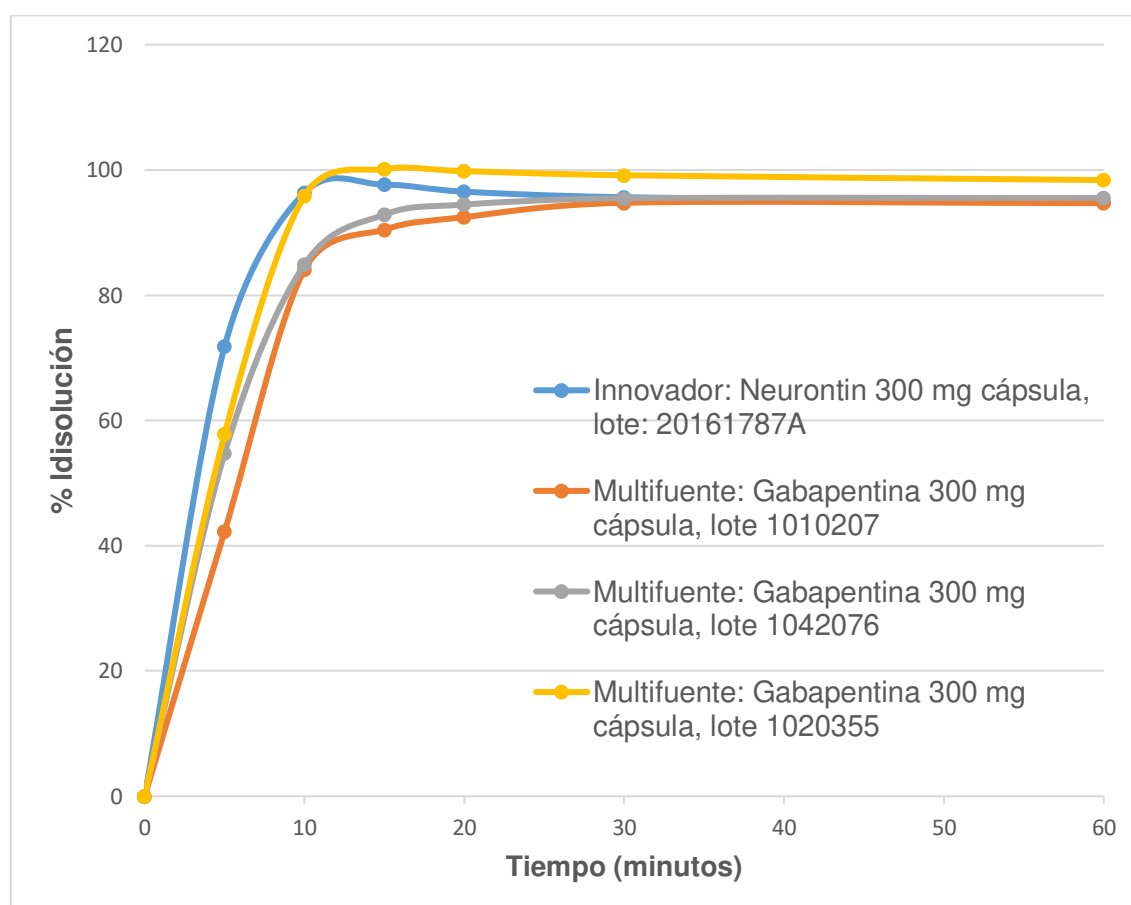


Gráfico 4. Curvas de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento de referencia a pH 4.5.

6.3.3. Perfil de disolución a pH 6.8

Tabla 20. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote 20161787A en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	62.44596	93.73426	99.20358	98.75290	97.56211	96.75021
	D2	65.87453	96.82191	99.09176	98.06807	97.22334	96.14178
	D3	68.11152	96.26664	98.18969	97.59906	96.25236	95.23108
	D4	68.57860	95.13803	99.60060	97.75483	97.62722	96.79015
	D5	71.32730	90.63006	98.87490	98.84388	98.36530	97.81498
	D6	69.23319	97.60322	98.81371	98.08643	96.91068	95.82055
	D7	74.48696	96.85037	101.39893	100.01810	98.62178	93.70284
	D8	63.37524	98.56231	100.13499	98.90704	94.14244	92.56084
	D9	73.99109	99.68145	101.11548	99.73659	94.22924	93.49325
	D10	71.16606	95.36339	99.55009	98.51114	93.77045	93.28477
	D11	74.69312	99.46655	99.43294	97.47595	95.45509	92.52291
	D12	72.17899	99.22501	100.33035	98.80315	93.85532	93.36180
Resultados	Promedio (%)	69.62	96.61	99.65	98.55	96.17	94.79
	DS (%)	4.14	2.65	0.95	0.80	1.81	1.84
	CV (%)	5.94	2.74	0.95	0.81	1.88	1.94

Tabla 21. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207 en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	50.32533	83.72547	95.48529	96.70182	97.56412	96.28890
	D2	52.63990	78.20920	85.15762	92.61406	96.11170	95.96209
	D3	55.54738	73.92793	97.48697	96.89556	96.16767	95.12040
	D4	49.52761	73.42915	93.21222	97.52869	96.60585	95.59166
	D5	58.69256	82.79485	95.94793	96.73651	96.83487	95.96375
	D6	57.79995	82.64217	92.33667	95.24830	96.15897	95.64068
	D7	48.95497	85.49778	93.76963	95.13621	95.15793	94.66695
	D8	50.403291	89.67110	92.21594	91.94410	91.17857	91.65610
	D9	50.02791	78.00307	88.96842	92.34890	91.90092	94.59666
	D10	55.27004	77.13017	84.30409	87.22966	90.91529	93.38539
	D11	55.05615	66.83193	77.66094	82.52832	89.22847	92.66789
	D12	48.47584	74.78832	85.41398	87.79035	91.92660	95.37949
Resultados	Promedio (%)	52.73	78.89	90.16	92.73	94.15	94.74
	DS (%)	3.60	6.28	5.93	4.71	2.88	1.45
	CV (%)	6.82	7.96	6.57	5.08	3.06	1.53

Tabla 22. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076 en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	51.75103	94.60996	93.77785	94.34175	96.91183	96.65855
	D2	51.20392	82.70075	91.38804	95.06635	98.36592	97.39950
	D3	55.60057	89.42666	95.68844	97.74560	95.95442	95.75516
	D4	57.63873	89.43939	94.36351	95.36818	96.15634	95.95376
	D5	55.58811	93.12188	94.02064	94.60072	95.04634	94.49131
	D6	53.75275	82.02325	90.67864	94.38440	96.35727	95.05323
	D7	59.72458	101.19422	99.30368	98.14456	96.65568	95.65819
	D8	62.45755	98.46255	97.03915	95.27496	93.66807	92.64604
	D9	64.32050	99.74190	98.22815	96.88169	95.50125	94.42746
	D10	62.65549	88.58140	91.03859	91.18977	90.21630	88.83204
	D11	60.58041	97.49436	96.51134	95.82778	95.31787	93.81987
	D12	60.22463	96.59602	96.76596	95.16875	94.02446	92.35416
Resultados	Promedio (%)	57.96	92.78	94.90	95.33	95.35	94.42
	DS (%)	4.38	6.39	2.85	1.81	2.05	2.32
	CV (%)	7.56	6.89	3.00	1.90	2.15	2.45

Tabla 23. Promedio del porcentaje del perfil de disolución del medicamento multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355 en cada tiempo de muestreo en buffer fosfato pH 6.8.

	Medicamento Innovador	Tiempo de muestreo (minutos)					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
Disolución (%)	D1	63.40192	101.41582	100.93548	98.93181	99.54360	98.45795
	D2	65.22090	91.29030	97.69389	97.78426	98.03092	97.06499
	D3	68.55513	96.54304	100.62430	101.67401	101.60776	100.54341
	D4	73.87484	100.37271	99.05269	100.05992	100.26063	99.01229
	D5	61.67256	99.60681	98.92112	97.86446	97.88691	97.16821
	D6	68.20206	98.71883	99.55611	100.45362	100.71191	100.01967
	D7	63.45010	98.12400	100.31832	99.15704	96.98725	95.89139
	D8	70.94864	99.43118	98.47861	97.29680	95.68533	94.37627
	D9	60.84409	85.03809	91.51731	94.04943	95.46688	94.49879
	D10	71.62239	101.03231	99.55266	97.92385	95.90567	94.73760
	D11	65.46275	99.63393	100.26298	97.44184	95.72586	94.99888
	D12	51.65648	93.98860	96.60976	95.34058	95.79826	94.74208
Resultados	Promedio (%)	65.41	97.10	98.63	98.16	97.80	96.79
	DS (%)	5.96	4.82	2.56	2.11	2.23	2.26
	CV (%)	9.11	4.97	2.60	2.15	2.28	2.33

Tabla 24. Resumen del perfil de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente a pH 6.8

Tiempo (minutos)	% Disolución			
	Innovador: Neurontin 300 mg cápsula, lote: 20161787A	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1010207	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1042076	Multifuente: Gabapentina 300 mg cápsula, lote 1020355
0	0	0	0	0
5	70	53	58	65
10	97	79	93	97
15	100	90	95	99
20	99	93	95	98
30	96	94	95	98
60	95	95	94	97

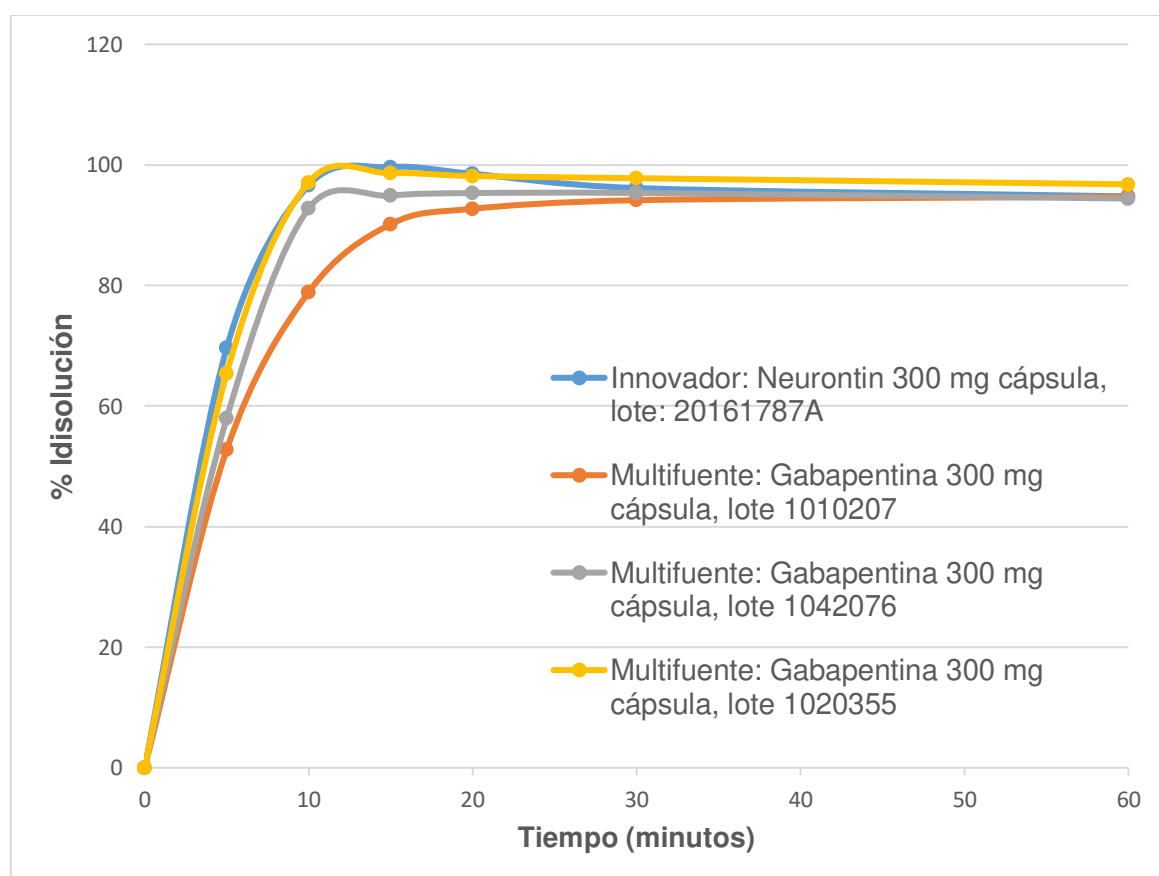


Gráfico 5. Curvas de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento de referencia a pH 6.8

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El estudio se inició realizando los ensayos de control de calidad de los medicamentos innovador NEUROTIN 300 mg cápsula y multifuente Gabapentina 300 mg cápsula para garantizar que las muestras utilizadas cumplen con las especificaciones de calidad; ya que las buenas prácticas de laboratorio han logrado fomentar y corroborar que un medicamento cumpla con las especificaciones del fabricante. Además, a través de los métodos de análisis validados garantizan la eficacia, seguridad y homogeneidad de un medicamento, obteniéndose resultados fiables y documentados desde la práctica analítica²⁸.

El análisis de aspecto cumplió con las especificaciones establecidas. La presentación del medicamento innovador fue: cápsulas de gelatina dura de color amarillo opaco con polvo blanquecino en su interior, no se observó ningún deterioro. Por otro lado, las cápsulas del medicamento multifuente fueron de color rojo escarlata con polvo de color blanco en su interior, no se observó ningún deterioro.

El análisis del peso promedio de las muestras utilizadas fue conforme, siendo 408.0 mg para el medicamento innovador y 352.4 mg; 352.3 mg; 349 mg para los lotes 1020355; 1042076 y 1010207 respectivamente (*Ver tabla 4 y 5*). Se observó una diferencia de resultados entre el medicamento innovador y multifuente, el cual se debe a los excipientes presentes en la formulación de cada producto.

Para el ensayo de identificación una de las técnicas más utilizadas en la manipulación de las muestras sólidas es la formación de pastillas de bromuro de potasio²⁹, de esta manera se trabajaron las muestras del producto multifuente e innovador, las cuales presentaron espectros de absorción infrarrojo máximos solo a las mismas longitudes de onda que el estándar. También se realizó la identificación por HPLC con las condiciones cromatográficas establecidas y se obtuvo el mismo tiempo de retención para el estándar y las muestras en estudio, indicándonos así la presencia del IFA gabapentina.

“La uniformidad de contenido en medicamentos sólidos orales como cápsulas y tabletas se refiere al ensayo que sirve para determinar la variabilidad en la cantidad del IFA presente en unidades que sirven de muestra de un determinado lote”³². Frente a lo expuesto, el medicamento innovador tuvo un AV de 2.7% indicando que la variabilidad

entre cada cápsula del lote analizado no es significativa, esto se contrastó con los resultados del ensayo de disolución, ya que la desviación estándar relativa obtenida de los 6 resultados fue de 2.6%.

Por otro lado, los lotes del medicamento multifuente tuvieron resultados de uniformidad de dosis más elevados, los AV obtenidos fueron de 3.7%, 5.5% y 7.4% de los lotes 1020355, 1042076 y 1010207 respectivamente. Durand D.³³, establece que la uniformidad de dosis permite verificar que cada unidad de dosificación de un lote en estudio, contenga una cantidad de IFA dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada, y así, inferir la homogeneidad del mismo. De esta manera los resultados obtenidos del medicamento innovador y de los lotes del medicamento multifuente cumplieron con la especificación establecida por la farmacopea ($AV \leq 15.0\% (L1)$).

La identificación y cuantificación de impurezas en principios activos y fármacos es un aspecto crucial en el desarrollo farmacéutico para asegurar la calidad y seguridad del producto. Las impurezas orgánicas pueden proceder de los materiales de partida, subproductos e intermediarios de reacción y también de productos de degradación que pueden formarse. Su número y variabilidad estructural es ilimitado y su toxicidad generalmente desconocida³⁴. La cuantificación de las impurezas se determinó siguiendo los lineamientos de las USP. Las impurezas analizadas fueron el compuesto relacionado A de gabapentina, cualquier otra impureza individual no especificada y las impurezas totales. No se detectó ningún tipo de impurezas, cumpliendo con la especificación establecida.

“La liberación in vitro de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación”³⁵. Por ello el ensayo de disolución resulta un parámetro muy importante, ya que actúa como indicador del comportamiento del IFA en un medio de estudio. Los resultados de disolución obtenidos en un medio de ácido clorhídrico 0.06 N cumplieron con la especificación propuesta (*Ver tabla 4 y 5*) y no difirieron en más del 5% entre cada lote, lo cual nos permitió predecir la disolución rápida del IFA en el perfil de disolución a pH 1.2.

Los resultados del ensayo de contenido obtenidos fueron 309.51 mg (103.2%) para el medicamento innovador y 305.53 mg (101.8%), 299.06 mg (99.9%) y 302.55 mg (100.9%) para los lotes 1020355, 1042076 y 1010207 respectivamente del medicamento multifuente, cumpliendo con las especificaciones de calidad (270.00 mg (90.0%) y 330.00 mg (110.0%)). Frente a lo expuesto se determinó que el medicamento innovador y multifuente cumplieron el criterio de aceptación del anexo 7 del Reporte Técnico 992 de la OMS donde indica que el contenido del IFA en el medicamento multifuente no debe diferir en +/- 5% en relación al producto de referencia.³⁶

“El control de calidad microbiológico es un punto fundamental durante la evaluación de un producto. La pérdida de calidad de un producto puede ser debido a la presencia de microorganismos patógenos o de microorganismos que alteran el producto de tal manera que lo convierten en no apto para el consumo humano”³⁰. Plaza M.³¹, señala que en un producto terminado resulta preceptivo asegurar, en primer lugar, que esté libre de un tipo y número determinados de microorganismos que puedan afectar, tanto a la calidad del producto como a la salud del consumidor y en segundo lugar, asegurar que los microorganismos que se introduzcan durante la vida normal del producto, no afecten de manera negativa a la calidad y seguridad del producto. En tal sentido, en la tabla 4 y 5 se observa la ausencia del microorganismo patógeno *Escherichia coli* y que los exámenes microbiológicos no superaron los rangos máximos permitidos del RTMA y RTCHL.

Con la finalidad de asegurar que la población disponga de especialidades farmacéuticas eficaces, seguras y de calidad; la Directiva Sanitaria N° 001-MINSA/DIGEMID V.01 “Criterios Técnicos de Evaluación de un Dossier de Especialidades Farmacéuticas, exige que cuando la técnica analítica de producto terminado difiere o no se encuentra en ninguna de las farmacopeas de referencia se deben presentar documentos que acrediten la validación de las técnicas analíticas propias emitidas por el laboratorio que se encarga de la fabricación del producto terminado³⁷. Frente a lo expuesto, al ser una metodología nueva del presente estudio, propia del IFA y que no se encuentra disponible en la farmacopea vigente, se realizó la validación del método analítico de los perfiles de disolución en los 3 medios de

disolución (solución de ácido clorhídrico pH 1.2, buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8).

Para demostrar que el método analítico empleado en la determinación de los perfiles de disolución es apto para el propósito indicado, se evaluó los parámetros de linealidad, exactitud, precisión (repetibilidad del sistema, repetibilidad del método y precisión intermedia) y especificidad, ya que la validación es el establecimiento documental de que un procedimiento analítico conducirá, permitirá la obtención de resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos³⁸.

La validación se realizó según el propósito y las características del método, teniendo en cuenta las farmacopeas de referencia, las recomendaciones de ICH, de la OMS, de la EMA y/o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia⁽³⁹⁾. Teniendo en cuenta dicha consideración, la referencia principal para la validación del presente estudio fue la USP y la Monografía de Validación de Métodos Analíticos AEFI.

En la tabla 6 se muestra los resultados obtenidos de la evaluación de linealidad a los 3 pH distintos (1.2, 4.5 y 6.8). Los parámetros evaluados fueron: coeficiente de correlación (r^2) y CV (%), los cuales cumplieron con las especificaciones establecidas para cada parámetro y pH de trabajo. La Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI) exige que el coeficiente de correlación (r^2) no debe tener valores superiores al 5%, ya que si pasan, serían indicativos de posible falla, en el estudio se cumple con dicha especificación. Al igual que otras referencias, la sugerencia es trabajar con valores menores al 2%. De lo mencionado anteriormente, se garantizó que los resultados obtenidos son proporcionales a la concentración del analito dentro del intervalo dado.

En la tabla 7 se observa los resultados obtenidos de la exactitud del método, donde el parámetro más importante evaluado fue el porcentaje de recuperación. Los resultados evidenciaron que hay mejor recuperación con buffer acetato pH 4.5 cuyo resultado fue de 100.04%, mientras que con buffer de ácido clorhídrico pH 1.2 la recuperación fue de 99.85% y en buffer fosfato pH 6.8 fue 99.63%. Los valores del CV no superaron el 2% de la especificación requerida y el menor valor (1.24%) observado fue a pH 6.8,

evidenciando una mejor performance para este medio de disolución. Cabe resaltar que la exactitud de un método analítico es la proximidad entre los resultados, obtenidos por ese método y el valor real. Para formulaciones como tabletas, esto puede significar una evaluación potencial de la interacción del IFA con los excipientes en un diluyente¹³.

En la tabla 8, se observa los resultados obtenidos en la prueba de precisión. Los parámetros evaluados fueron repetibilidad del sistema, repetibilidad del método y precisión intermedia para ambos productos. Los resultados estuvieron por debajo de los máximos permitidos de las especificaciones de cada parámetro, validando la concordancia entre las determinaciones realizadas y confiabilidad del uso del método.

En la tabla 9 se muestran los resultados obtenidos del análisis de especificidad del método. La interferencia del blanco es nula para los tres pHs de trabajo. El placebo no presenta interferencia a pH 1.2, sin embargo, se observó presencia de interferencia a pH 4.5 y pH 6.8, siendo resultados debajo de la especificación máxima permitida ($\leq 2\%$) por ende, dichos valores no tuvieron influencia significativa en los resultados obtenidos del perfil de disolución. La muestra presentó el mismo porcentaje de interferencia (0.05%) en los tres pHs; sin impacto en el método.

Para garantizar la estabilidad del analito en la metodología del estudio, se trabajó con un estándar control, el cual fue corrido al inicio y al final de la inyección de las muestras. Los resultados estuvieron dentro del intervalo aceptado por la USP (98% y 102%) en los tres medios de disolución.

Según Calero y Perez⁵⁰ en “la validación de la técnica analítica para la cuantificación de gabapentina cápsula de 300 mg, por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), se demostró que la solución muestra es estable en las tres condiciones de almacenamiento (temperatura de ambiente, protegido de la luz y en refrigeración) dentro del tiempo evaluado”. Además, según el Informe Técnico de Validación de la Técnica Analítica de Disolución de Gabapentina en Gabapentina 300 mg cápsulas (PVTD-031-2016) del Laboratorio Vita Pharma S.A.C. en el análisis estabilidad de estándar y muestras se demostró que la diferencia relativa entre estándar inicial y estándar recién preparado fue 0.01%, la diferencia relativa entre resultados obtenidos en tiempo inicial y resultados obtenidos después de 24 horas fue 0.02% y la diferencia

relativa entre resultados obtenidos en tiempo inicial y los resultados obtenidos después de 24 horas cuantificados con estándares recién preparados fue 0.01%, lo cual aseguró que la muestra es estable en el tiempo.

Por otro lado, teniendo como consideración que las muestras de disolución se filtran antes del análisis cuantitativo para separar los excipientes no disueltos del IFA y para validar el proceso de filtración, se debe realizar estudios de influencia de filtro durante el desarrollo del método.

Según Kiehmy y Dressman⁵¹ en el estudio “*Evaluation of Drug Adsorption to Membrane Filter Under Biowaiver Test Conditions*” se evaluó la influencia de 10 filtros para los IFAs ácido acetil salicílico (hidrófilo) y prednisolona (hidrófobo) en tres medios de disolución utilizados para bioexenciones, los cuales fueron fluido gástrico simulado sin pepsina de pH 1.2, tampón de acetato de pH 4.5 y fluido intestinal simulado sin pancreatina de pH 6.8”. Se observó que para el IFA hidrófilo utilizando el filtro millipore 0.45 µm PVDF, el porcentaje de recuperación fue del 99.8%, 100.2% y 99.9% para los medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8 respectivamente. Por ello, al ser el IFA gabapentina hidrófilo, se decidió utilizar dicho filtro para todos los análisis del presente estudio. La elección del filtro fue adecuada, ya que en la evaluación del parámetro exactitud de la validación, se observó que el porcentaje de recuperación fue de 98% y 102% en los tres medios de trabajo, siendo idóneo para el análisis.

Finalmente, se determinó los perfiles de disolución del producto innovador y multifuente en los tres medios de disolución establecidos (Solución de ácido clorhídrico pH 1.2, buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8) a 37°C y 75 RPM. De acuerdo con el Anexo Técnico 1 de la “Guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) de productos farmacéuticos”, los tiempos de muestreo para los perfiles de disolución, tanto para la concentración de referencia como para las concentraciones adicionales deben ser los mismos. Para los productos de liberación inmediata los tiempos de muestreo deben ser 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos⁴¹. Sin embargo, en el estudio se utilizó los tiempos de muestreo recomendados por la OMS (5, 10, 15, 20, 30 y 60 minutos), debido a la solubilidad del IFA (soluble en agua y en soluciones ácidas y básicas).

En el Anexo Técnico 2 “Listado de principios activos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia” se determina que el producto comparador de referencia para gabapentina es marca Neurontin del Laboratorio Pfizer ⁴². El lote del medicamento innovador utilizado en el presente estudio fue Neurontin 300 mg cápsula, lote 201617487A. Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar varias vueltas de una hélice de alambre (USP) alrededor de la cápsula³. Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, en el estudio se utilizó “sinkers” como accesorio para hundir las cápsulas. Los “sinkers” no ejercen ningún tipo de presión o alteración sobre la cápsula⁴³, por la cual no afectó en los resultados de análisis.

Se utilizó tres lotes del medicamento multifuente Gabapentina 300 mg cápsula de diferentes años de manufactura. El primer lote 1020355 fue manufacturado en Febrero-2015. El segundo lote 1042076 fue manufacturado en abril-2016. El tercer lote 1010207 fue manufacturado en enero-2017. La finalidad fue ver el comportamiento y la estabilidad del medicamento multifuente durante su periodo de vida útil y permanencia en el mercado. No se observó diferencias significativas en los resultados de perfil de disolución entre los lotes en estudio.

En las tablas 10, 11, 12 y 13 se observa los resultados de los perfiles de disolución del medicamento innovador y multifuente en solución de ácido clorhídrico pH 1.2. En la tabla 10 se observa que en el primer tiempo de muestreo del medicamento innovador la disolución fue de 81.43%, mientras que a los 15 minutos fue de 100.04% y en el tiempo final fue de 99.98%. Se puede observar que el producto presenta una disolución muy rápida, ya que se disolvió más del 85% en 15 min. En la tabla 11 se muestran los resultados del perfil de disolución del medicamento multifuente lote 1010207 en donde se observa que los resultados son similares a los del innovador en todos los tiempos muestreados. En la tabla 12 correspondiente al medicamento multifuente lote 1042076 muestran resultados de perfil de disolución ligeramente más bajos comparados con los lotes anteriores. En la tabla 13 correspondiente al lote 1020355 del medicamento multifuente muestran resultados de perfil de disolución las cuales son similares al innovador y medicamento multifuente lote 1010207.

La tabla 14 resume los perfiles de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente en solución de ácido clorhídrico pH 1.2. Los resultados para el primer tiempo de muestreo de 5 minutos fueron similares con excepción del producto multifuente lote 1042076 el cual es ligeramente más bajo. En este tiempo la desintegración de las cápsulas fue completa y no flotaron.

En el segundo tiempo de muestreo el porcentaje de disolución es cercano al 100%. En el tercer tiempo de muestreo de 15 minutos se observó que la disolución medicamento innovador fue 100% (CV 2.0%), mientras que las disoluciones de los medicamentos multifuente fueron de 100 % (CV 2.4%), 98% (CV 2.3%) y 102% (CV 0.9%) correspondientes a los lotes 1020355, 1042076 y 1010207 respectivamente. De los resultados obtenidos se evidenció que el medicamento innovador y multifuente se disuelven muy rápidamente a pH 1.2 ya que no menos del 85% de la cantidad declarada del IFA se disuelve en 15 minutos usando un aparato de paletas (aparato II) a una velocidad de 75 rpm en un volumen de 900 mL.

El gráfico 3 muestra los comportamientos similares de las curvas de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento de referencia a pH 1.2 en todos los tiempos muestreados.

En las tablas 15, 16, 17 y 18 se observa los resultados de los perfiles de disolución del medicamento innovador y multifuente en buffer acetato pH 4.5. La tabla 19 muestra el cuadro resumen de los perfiles de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente en buffer acetato pH 4.5. En este medio, los resultados para el primer tiempo de muestreo de 5 minutos fueron similares en los lotes del medicamento multifuente, pero menores comparados con el medicamento innovador. En el tiempo de interés de muestreo (15 minutos) se observó que la disolución medicamento innovador fue 98% (CV 2.3%), mientras que las disoluciones de los medicamentos multifuente fueron de 100 % (CV 2.0%), 93% (CV 5.8%) y 90% (CV 6.4%) de los lotes 1020355, 1042076 y 1010207 respectivamente. Los resultados obtenidos indican que el medicamento innovador y multifuente tienen disolución muy rápida. En este medio de disolución se observó que en el último tiempo muestreado de 60 minutos los resultados de disolución son muy similares para todas las muestras. El gráfico 4 muestra comportamientos de las curvas de los perfiles de disolución en buffer

acetato pH 4.5 en todos los tiempos muestreados de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento innovador.

En las tablas 20, 21, 22 y 23 se observa los resultados de los perfiles de disolución del medicamento innovador y multifuente en buffer fosfato pH 6.8. La tabla 24 muestra el cuadro resumen de los perfiles de disolución del medicamento innovador y los tres lotes del medicamento multifuente en buffer fosfato pH 6.8. En este medio los resultados para el primer tiempo de muestreo de 5 minutos fueron relativamente diferentes en todos los lotes. En el tiempo de muestreo de identificación de disolución muy rápida (15 minutos) se observó que la disolución medicamento innovador fue 100% (CV 1.0%), mientras que las disoluciones de los medicamentos multifuente fueron de 99 % (CV 2.6%), 95% (CV 3.0%) y 90% (DSR 6.6%) de los lotes 1020355, 1042076 y 1010207 respectivamente.

Los resultados obtenidos establecen que el medicamento innovador y multifuente también tienen disolución muy rápida a este pH. En este medio de disolución se observó que la desviación estándar (DS 6.0) del lote 1010207 es la mayor lo cual se contrasta con el valor obtenido en la uniformidad de dosis que es el más alto de todos (AV=7.4%). El gráfico 5 muestra los comportamientos de los perfiles de disolución de los tres lotes del medicamento multifuente versus el medicamento innovador en buffer fosfato pH 6.8 para todos los tiempos muestreados.

Según el Anexo 7 del Reporte Técnico 992 “Cuando el 85% de la concentración declarada del producto se disuelve en 15 min o menos usando los tres medios recomendados, no es necesario realizar la comparación del factor de similitud (f_2)⁴⁸.

Por ello, debido a los resultados expuesto en los diferentes pH evaluados en el presente estudio, no fue necesario realizar el cálculo del factor de similitud (f_2). De esta manera se demuestra que el medicamento multifuente tiene un perfil de disolución similar al medicamento innovador.

Además, se comparó cualitativamente las fórmulas de ambos productos donde se observó que el medicamento innovador tiene como excipientes lactosa monohidrato, almidón de maíz y talco ⁴⁴, mientras que el medicamento multifuente tiene almidón de maíz, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, los cuales no son iguales, pero cumplen la misma función en su formulación. Los excipientes pueden provocar

variaciones en la calidad del producto terminado, ya que son elementos que dan funcionalidad y un desempeño apropiado en la forma farmacéutica⁵³. Sin embargo es importante mencionar, que cuando se usa los excipientes en proporciones bajas, la influencia que ejercen sobre el desempeño es menor⁵³, tal es el caso del presente estudio, donde el porcentaje del excipiente en la formulación es menor en comparación del porcentaje del IFA, por lo que los resultados obtenidos en el perfil de disolución se debió netamente al comportamiento fisicoquímico de las características del IFA.

De acuerdo con el SCB, los productos de liberación inmediata que se encuentran clasificados en el grupo 1 y 3 pueden optar a bioexención siempre y cuando se cumpla con los requisitos establecidos. Debido a ello se considera que el medicamento innovador y multifuente son intercambiables, ya que la equivalencia in vitro lo indica y el IFA gabapentina pertenece al grupo 3 según el SCB. De esta manera se corrobora lo descrito en el estudio “*Biodisponibilidad comparativa entre dos formulaciones de gabapentina cápsulas de 300 mg en voluntarios sanos colombianos*”, donde se indicó que las variables ABC (que permite medir la extensión de la absorción) y la C_{max} (que representa el nivel de principio activo máximo que puede afectar la respuesta terapéutica del fármaco), fueron cercanos entre los dos medicamentos (multifuente e innovador), es decir que presentaron una media y una desviación estándar que no difirieron significativamente, garantizando que se mantendrá la extensión de la absorción y que se llegará a la concentración máxima que asegura la respuesta terapéutica esperada⁵².

Frente a lo expuesto se puede asegurar que el IFA declarado en el envase inmediato del medicamento multifuente puede alcanzar las concentraciones plasmáticas esperadas para poder ejercer la acción farmacológica y contribuya al acceso del medicamento y recuperación de la salud del paciente.

Los estudios realizados demostraron que los medicamentos multifuente e innovador en estudio tienen perfiles de disolución similares en los tres medios de disolución exigidos según las organizaciones competentes.

VIII. CONCLUSIONES

1. El medicamento innovador y los medicamentos multifuente tienen perfiles de disolución similares en los tres pHs analizados.
2. El medicamento innovador y los medicamentos multifuente cumplen con las especificaciones requeridas en los ensayos de control de calidad.
3. La metodología analítica cumple con los parámetros requeridos para realizar los perfiles de disolución.
4. Los perfiles de disolución del medicamento innovador y multifuente en los tres pHs analizados son similares.
5. No fue necesario realizar el cálculo del factor de similitud f_2 ya que los perfiles de disolución del medicamento innovador y multifuente tienen disolución muy rápida.
6. El medicamento Gabapentina 300 mg cápsula multifuente aplica para bioexención.

IX. RECOMENDACIONES

- A la universidad, realizar estudios de equivalencia in vitro (perfiles de disolución) de IFA's comercializadas en el país con el fin de aportar gradualmente en la implementación de la política de intercambiabilidad de medicamentos.
- Al laboratorio, realizar los estudios de perfil de disolución a los demás productos manufacturados, con el objetivo de garantizar medicamentos de calidad, seguros y eficaces que puedan ser intercambiables. Además de usar el presente estudio como referencia para la elaboración de un protocolo de ensayo de perfil de disolución.
- Al investigador, realizar un ensayo de disolución previo al estudio in vitro para evidenciar el comportamiento del IFA en los diferentes pH.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IMS Institute For Healthcare Informatics. The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective, 2015.
2. La Republica [en línea]. Perú: El 70% de los medicamentos disponibles en farmacias y hospitales es genérico; 2015. [fecha de acceso 03 de marzo de 2018]. URL disponible en:
<http://larepublica.pe/sociedad/924200-el-70-de-los-medicamentos-disponibles-en-farmacias-y-hospitales-es-generico>.
3. FDA, Center for drug Evaluation and Research [en línea]. EE.UU. Guía para la industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. 2018. [Fecha de acceso 17 de marzo de 2018]. URL disponible en:
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
4. Suong N. When do differences in dissolution profiles predict clinical problems?. J Clin Pharmacol 2007; 32: 111-112.
5. Amidon GL, Lenernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995; 12, 413-420.
6. USP 40. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 35. Formulario Nacional. Vol I, 2017. Ed. U.S Pharmacopeia.
7. INDECOPI [en línea]. Perú: Invenciones y Nuevas tecnologías- Registro de Patentes de Invención; 2018. [fecha de acceso 04 de marzo de 2018]. URL disponible en: <https://www.indecopi.gob.pe/web/invenciones-y-nuevas-tecnologias/registro-de-patente-de-invencion>
8. Asociación Española de Medicamentos Genéricos. Medicamentos genéricos, exclusividad de datos y patentes. España. 2012.
9. Food & Drug Administration (FDA) [en línea]. Generic Drugs Facts; 2018. [fecha de acceso 10 de marzo de 2018]. URL disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/ucm167991.htm>

10. Vacca González CP, Fitzgerald JF, Bermúdez JAZ. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. Rev Panam Salud Pública. 2006; 20(5):314–23.
11. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N° 024-2018-SA. Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. Pub. Diario El Peruano (15 de Septiembre de 2018).
12. Organización Mundial de la Salud. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. 2da. Ed. 2002. p.58-59.
13. Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud. Medicamentos Seguros Eficaces y de calidad. Bolivia. 2007. Pag.10-12.
14. USP 40. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 35. Formulario Nacional. Vol II B, 2017. Ed. U.S Pharmacopeia.
15. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Validación de métodos y determinación de la incertidumbre de la medición: “Aspectos generales sobre la validación de métodos”. Guía Técnica N°1. Santiago. 2010.
16. Giraldo Gómez G. Validación de métodos analíticos de laboratorio. Universidad Nacional de Colombia. Rev. Dpto. de Ciencias. Junio 1999.
17. Zagal E.; Sadzawka A. Implementación del sistema para la validación de los métodos de análisis y mediciones de laboratorio. Universidad de Concepción. Chile. 2007.
18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. 2011.
19. World Health Organization (WHO). Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: main principles. Technical Report Series No. 986, 2014.
20. Pubchem (Open Chemistry Database). Identification Gabapentin. Drug Bank [en línea]. URL disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00996>
21. Martínez-Vargas Zavaleta A.; Salas Arruz M.; Zavaleta Boza C. Bioequivalencia de medicamentos in vivo e in vitro (Bioexención). Diagnostico Vol. 55(I) Enero-Marzo 2016.

22. Ochoa Sanchez S. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en la solicitud de una Bioexención. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Febrero 2018.
23. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. WHO Technical Report Series, N° 992, Geneva, 2015:358-413.
24. Villarreal Salinas L. Evaluación in vitro e in vivo de las características de liberación de gabapentina a partir de biomateriales obtenidos vía sol-gel. [Tesis Maestría]. Mexico: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2011.
25. Bennett, M., Simpson K. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. Palliative Medicine, 2004; 18:5-11.
26. Velazco M. Dolor Neuropático. Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(4) 625-634.
27. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2018. First Published 2016. Apéndice XII C. London: The stationery Office; 2010.
28. Lavaut, M. & Rodríguez, J. (2009). Validación del método de determinación de uniformidad de contenido en tabletas de dipirona de 300mg en el Laboratorio Farmacéutico Oriente. Revista Cubana de Química 21(2): 66-69.
29. Skoog D, Holler F, Crouch S. Principios de Análisis Instrumental. México, D.F.: Edamsa Impresiones S.A. 2008. 459.
30. Cáceres Cartagena M. Determinación de la calidad microbiológica de cosméticos capilares elaborados a base de compuestos naturales comercializados en Lima Metropolitana. [Tesis para optar el Título Profesional de Licenciada en Biología]. Lima: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Ciencias Biológicas, Escuela Profesional de Biología. 2018.
31. Plaza Gordito M. 2016. Validación de un método cualitativo de screening de muestras para el análisis microbiológico de cosméticos empleando citometría de flujo con detección fluorimétrica. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Alcalá. Facultad de Biología, Ciencias Ambientales y Química. Departamento de Patología y Terapéutica Experimental. 2016.
32. Duran, D. (2011). Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. Universidad de Carabobo. 33-42.

33. Volonté G, Quiroga P. Análisis Farmacéutico. Buenos Aires: Editorial de la Universidad de La Plata. 2013.
34. María López. Impurezas en medicamentos: soluciones de la A a la Z. [En línea]. Madrid: Azierta science to business; 2018. [Fecha de acceso 08 de octubre 2019]. URL disponible en: <https://azierta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Impurezas-en-medicamentos.-Soluciones-de-la-A-a-la-Z.pdf>.
35. Jung Cook H, De Anda Jáuregui G, Rubio Carrasco K, Mayet Cruz L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2012;43 (3):68.
36. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. WHO Technical Report Series, N° 992, Geneva, 2015:358-413. (369).
37. Ministerio de salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Directiva Sanitaria N° 001-MINSA/DIGEMID V.01 criterios técnicos de evaluación de un dossier de especialidades farmacéuticas. Pub. Diario El Peruano (27 de julio de 2011).
38. Validación de métodos analíticos. Monografía. Sección catalana de la AEFI. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. 2001. 24.
39. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud N° 147-MINSA/2019/ DIGEMID reglamento que regula la información mínima del documento que debe contener la validación de técnicas analíticas propias. Pub. Diario El Peruano (13 de marzo de 2019).
40. Medina Julca J, Berrocal Quinto J. Validación de método analítico de valoración de naproxeno sódico 550 mg tableta por cromatografía líquida de alta performance. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad Farmacia y Bioquímica. 2008.
41. Ministerio de Salud y Protección Social. Anexo Técnico 1. Guía de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) de Productos Farmacéuticos. Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, 2015.

42. Ministerio de Salud y Protección Social. Anexo Técnico 2. Listado de principios activos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia. Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, 2016.
43. Agilent Technologies. Análisis y prueba de disolución: Libro de consulta sobre sistemas de disolución [en línea]. EE.UU; Agilent Technologies Inc.; 2017. [Fecha de acceso 12 de octubre de 2019]. URL disponible en: https://www.agilent.com/cs/library/catalogs/public/59917981ES_Dissolution_Source_Book.pdf.
44. Pfizer. Neurontin® (gabapentina) cápsulas/tabletas recubiertas. [en línea]. Puerto Rico; 2018. [Fecha de acceso 12 de octubre de 2019]. URL disponible en: <https://www.pfizerpro.com.pe/sites/g/files/g10039421/f/201807/Neurontin-peru.pdf>.
45. Di Maio R.; Moreale J. Entendiendo los estudios de Bioequivalencia. Farmacología Clínica. Biomedicina, 2012, 7 (2). ISSN 1510-9747.
46. Ruiz de Paz K. Estudio de Bioequivalencia "*in vitro*" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Ciencias y Filosofía. 2017.
47. Redondo flores L. Estudios de equivalencia *in vitro* de formulaciones genéricas. Madrid: Universidad complutense. Facultad de Farmacia. 2015.
48. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. WHO Technical Report Series, N° 992, Geneva, 2015:382.
49. Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito. Directrices para el análisis de drogas ilícitas en materiales incautados y especímenes biológicos. Viena: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. 2009. Pág. 13.
50. Calero Granera L.; Martinez Algaba S. Validación de la técnica analítica para la cuantificación de gabapentina cápsula de 300 mg, por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), realizado en el laboratorio ceguel S.A.; enero – Noviembre 2014. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.

51. Kiehlm K.; Dressman J. Evaluation of Drug Adsorption to Membrane Filters under Biowaiver Test Conditions. Institute of Pharmaceutical Technology, J. W. Goethe University, Max von Laue-Str. 9, 60438. Dissolution Technologies 15(4) · November 2008.
52. Parra S.; Cuesta F.; Restrepo M. Biodisponibilidad comparativa entre dos formulaciones de gabapentina cápsulas de 300 mg en voluntarios sanos colombianos. Colomb Med 2004;35:5-11.
53. Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Volumen 42. Número 1. Enero - Marzo 2011.